MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
DIRECȚIA FARMACEUTICĂ ȘI A APARATURII MEDICALE

Practica farmaceutică

Scanned with OKEN Scanner

PĂRVUCESCU JEHI
AP.SP. FARMACIE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
DIRECȚIA FARMACEUTICĂ ȘI A APARATURII MEDICALE

PRACTICA FARMACEUTICA

Lucrare apărută sub îngrijirea unui colectiv al **Direcției Farmaceutice și a Aparaturii Medicale** (Str. Ilfov, nr. 6, București) și al **Catedrei de Tehnică Farmaceutică** (Str. Aviator Traian Vuia, nr. 6, București)

București, 1985 ● C-da 9035

Scanned with OKEN Scanner

Comprimate antispastice cu extracte vegetale

(captalan, beladonă și valeriană)

Aurelia Cristea, Madelena Palade, I. Ciulei, Paraschiva Bîrză, Monica Ion

Studiile efectuate în țara noastră, în scopul valorificării superioare a speciei *Petasites hybridus* L., ne-au condus la obținerea de comprimate cu acțiune antispastică (SPASMOLIZIN) — (1, 2), acțiune datorată complexului sesquiterpenic din extractul moale, folosit ca ingredient activ.

Cercetările de farmacologie clinică au stabilit valoarea terapeutică a acestor comprimate, utilizate pentru efectul antispastic în afecțiuni digestive, însoțite de contracturi ale mușchilor netezi gastrointestinali și ale aparatului biliar (3), precum și în formele spastice ale manifestărilor patologice ale căilor urinare (4).

În lucrarea actuală, am realizat și experimentat farmacologic o nouă formulă de comprimate cu extract de captalan, asociat cu unele extracte vegetale, în scopul potențării efectului antispastic. Am avut în vedere ca toate extractele utilizate să se prepare în țară, din plante indigene.

Formula (denumire propusă — Belapet)

Ingrediente	*g/comprimat*
Extractum Petasitidis spissum	0,10
Extractum Belladonnae siccum	0,02
Extractum Valerianae spissum	0,05
Excipient q.s. ad.	0,50

În această formulă, extractul de beladonă are rolul de a potența acțiunea antispastică de tip musculotrop a extractului de captalan, prin acțiunea alcaloizilor tropanici de tip neurotrop. Extractul de valeriană, prin efectul sedativ, ameliorează tabloul simptomatologic anxios ce poate însoți tulburările digestive dureroase, fiind de asemenea util și în nevrozele cu manifestări spastice viscerale.

Scanned with OKEN Scanner

1. TEHNICA DE PREPARARE A COMPRIMATELOR

Extractele de beladonă și valeriană utilizate corespund normelor din farmacopee (5).

Extractul de captalan l-am preparat și i-am determinat calitatea după normele stabilite de noi anterior (2) ; are un conținut de 27 g% sesquiterpene totale, exprimate în izopetasină (6).

Excipienți utilizați	*g/comprimat*
Amylum	0,160
Aerosil 200	0,080
Saccharum lactis	0,075
Talcum	0,015

Modul de preparare : am triturat extractul de valeriană cu alcool diluat, adăugînd apoi în mici porțiuni și triturînd de fiecare dată, pulberea compusă din extractul de beladonă și lactoză. În continuare, am adăugat amestecul de aerosil și amidon, omogenizat în prealabil (sita V), după care am adus în fir subțire extractul moale de captalan diluat cu un volum egal de cloroform. Am malaxat amestecul pînă la obținerea unei mase omogene, pe care am uscat-o în strat subțire, la cca. 40—45°C, pînă la evaporarea solvenților folosiți la preparare. Am trecut apoi amestecul prin sita IV, am pudrat granulatele obținute cu lubrifiantul (amidon și talc), trecut prin sita VIII după care am obținut comprimatele, utilizînd o mașină manuală cu excentric (diametrul ponsonului — 11 mm, greutatea comprimatului — 0,50 g).

II. CONTROLUL CALITĂȚII COMPRIMATELOR

Comprimatele preparate de noi au un aspect uniform, cu structură compactă, rezistente, uniforme, ușor pigmentate, cu o dezagregare aproape instantanee, cu variație în greutate de ±6% față de greutatea declarată, corespunzînd indicațiilor din farmacopee (5).

Dozarea sesquiterpenelor totale

Tehnica de lucru este cea folosită la dozarea extractului de captalan, folosind pulbere obținută prin pulverizarea a 10 comprimate, din care am cîntărit cantități corespunzătoare pentru 0,0800 g extract (respectiv 0,4000 g). Am adăugat pentru fiecare probă cîte 25—30 ml metanol, am agitat puternic, intermitent 15 minute, iar soluțiile filtrate le-am adus în baloane cotate de 250 ml. În continuare, am procedat conform tehnicii indicate (6). Valorile probelor sînt cuprinse între 0,0261—0,0265 g sesquiterpene totale pe un comprimat, corespunzînd abaterii de ±5% față de cantitatea declarată (0,027 g).

Dozarea alcaloizilor tropanici

Am aplicat tehnica indicată de farmacopee (5) pentru produse vegetale cu alcaloizi tropanici, cu unele modificări, astfel : am pulverizat, pentru fiecare probă de analizat, cîte 12 comprimate, din care am cîntărit exact o cantitate de pulbere corespunzătoare la 0,2 g extract (3 mg alcaloizi totali), după care am tratat probele cu cîte 25 ml acid clorhidric 10%, agitînd 3—4 minute. Am repetat operațiunile de extracție încă de 5 ori, am reunit soluțiile extractive, le-am alcalinizat cu amoniac 10% (pH 9—

Scanned with OKEN Scanner

10) și le-am extras de 6 ori cu cîte 15 ml. eter. Am reunit soluțiile eterice, le-am spălat cu apă pentru îndepărtarea alcalinității, după care am urmat tehnica redată de farmacopee.

Pentru cele 3 probe, am obținut valori cuprinse între 0,285 mg—0,31 mg pe comprimat, abateri ce se încadrează în indicațiile farmacopeei, ±10% față de 0,3 mg alcaloizi totali, valoare declarată.

III. CERCETAREA EXPERIMENTALĂ A ACȚIUNII ANTISPASTICE

Pentru testarea acțiunii antispastice, am utilizat o metodă *in situ* (7). Am lucrat pe șobolani albi, de ambele sexe, repartizați în loturi de 5 șobolani, astfel :

lotul I — șobolani martori — cu apă 1 ml/100 g per os ;
lotul II — papaverină soluție 5‰, 1 ml/100 g — 50 mg/kg c., per os ;
lotul III — extract captalan — emulsie în apă 5‰, 1 ml/100 g — 50 mg/kg c. — per os ;
lotul IV — papaverină comprimate a 0,100 g, 50 mg/kg c., per os și apă 1 ml/100 g ;
lotul V — extract captalan comprimate a 0,100 g, 50 mg/kg c., per os și apă 1 ml/100 g ;
lotul VI — extract captalan 0,100 g+extract beladonă 0,02 g+extract valeriană 0,05 g — comprimate — 50 mg extract captalan/kg c. și 10 mg extract beladonă/kg c. per os și apă 1 ml/100 g ;
lotul VII — Lizadon — comprimate a 0,04 g papaverină+0,0004 g atropină — 20 mg papaverină/kg c. și 0,2 mg atropină/kg c. per os.

În intervalul de 45—75 minute de la administrare, șobolanii tratați au fost anesteziați cu uretan, fixați pe placa de contenție, în decubit dorsal și, după deschiderea abdomenului, li s-au administrat topic cîte 0,1 ml soluție clorură de bariu 2‰, pe trei anse intestinale diferite : duoden, jejun, colon.

Observațiile, efectuate timp de 30 secunde, le-am exprimat în grade de acțiune antispastică : 0 ; 1 ; 2 ;

0 — spasm puternic (lipsă totală de protecție) ;
1 — spasm de intensitate mică, pe suprafață redusă (reducerea spasmului) ;
2 — absența spasmului (prevenirea spasmului).

Am exprimat procentual scorul mediu obținut de grup față de scorul ideal 2 (protecție totală).

Rezultatele sînt prezentate în tabelul I.

Extractul de captalan prezintă o acțiune antispastică medie, comparabilă cu cea a papaverinei la aceeași doză ;

Efectul extractului de captalan este net superior papaverinei la nivelul jejunului și mai redus asupra duodenului ;

Comprimatele cu extract de captalan în asociere cu extract de beladonă și valeriană manifestă o acțiune antispastică medie crescută față de comprimatele simple. Potențarea efectului s-a înregistrat net la nivelul duodenului.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Acțiunea antispastică

Nr. lot	Gr. medie	Tratamentul	Parametri	Ansa intest. obs.			Media
				D	J	C	
1	188	Apă	Grad	0	0,2	0,6	0,26
			Acț. %	—	—	—	—
2	119	Papaverină — sol. 5‰	Grad	1,4	0,8	2	1,40
			Acț. %	70,0	30,0	70,0	57,0
3	136	Extract captalan — emulsie în apă 5‰	Grad	1,2	1,2	2	1,46
			Acț. %	60,0	50,0	70,0	60,0
4	196	Papaverină — comprimate a 0,100 g	Grad	1,6	1,2	1,8	1,53
			Acț. %	80,0	50,0	60,0	63,5
5	191	Extract captalan — comprimate a 0,100 g	Grad	1	1,8	2	1,60
			Acț. %	50,0	80,0	70,0	67,0
6	202	Extract captalan în asociere — comprimate	Grad	1,4	1,8	2	1,73
			Acț. %	70,0	80,0	70,0	73,5
7	189	Lizadon — comprimate	Grad	1,2	0,8	1,8	1,26
			Acț. %	60,0	30,0	60,0	50,0

Față de Lizadon — comprimate, extractul de captalan și papaverină au efecte superioare, intervenind în acest sens și modelul experimental care utilizează un contracturant de tip musculotrop ;

Potențarea obținută prin asocierea extractului de beladonă cu extractul de captalan ar putea fi pusă mai bine în evidență pe un spasm produs prin mecanism neurotrop.

CONCLUZII

Asocierea extractului de beladonă cu extractul de captalan în comprimate, realizează o potențare evidentă a efectului antispastic la nivelul duodenului.

Față de Lizadon, ce conține papaverină și atropină, comprimatele cu extract de captalan conțin în asociere numai extracte vegetale realizate în țară, întrunind astfel, pe lîngă criteriul netei eficacități și avantajele costului redus și independenței de import.

Bibliografie

1. CRISTEA A., CIULEI I., GEORGESCU M., PALADE M., MÎRZĂ P., PREDESCU I. — Obținerea de comprimate cu extract din specia Petasytes hybridus L. Congresul de farmacie, 1979.
2. CIULEI I., CRISTEA A., GEORGESCU M., PALADE M. — Brevet de invenție, nr. 80, 362.
3. DOBRESCU D., MÂINEA I., BĂRBUNEANU P., CRISTEA A. — Cercetări asupra unui nou antispastic de natură vegetală, Practica farmaceutică, București, 1984, c-da 8.046.
4. URSEA N., MANUCHIAN M., GRABOWSCKI D., COSTESCU M., BOLOCAN G. — Cercetări clinice privind efectele produsului Spasmolizin. Congresul de farmacie 1984.
5. * * * — Farmacopeea română, ed. IX, Editura medicală, București, 1976, 220, 309, 311, 320, 133.
6. BÎRZĂ P., PREDESCU I. — Farmacia (Buc.), 1979, 27, 125—127.
7. TURNER R. A. — Screening methods in pharmacology, Academic Press., New York, — London, 1965, *1*, 139.

Scanned with OKEN Scanner

Supozitoare rectale cu extrat de captalan

Madelena Palade, Aurelia Cristea, I. Ciulei, Irina Predescu, M. Pițigoi

Plecînd de la rezultatele pozitive, obținute în cercetarea farmacologică clinică (1, 2) cu comprimate antispastice realizate la noi, pe bază de extract de captalan, am considerat utilă diversificarea formei farmaceutice. În acest sens, am preparat și experimentat forma farmaceutică — supozitoare rectale.

Formule

Ingrediente	*FORMULA I* g/supozitor	*FORMULA II* g/supozitor
Extractum Petasitidis spissum	0,15 (0,0405 sesq. totale)	0,15 (0,0405 sesq. totale)
Extractum Belladonnae siccum	—	0,03
Extractum Chamomillae siccum	0,07	0,05
Excipient q.s. ad.	2,00	2,00

În cele două formule prezentate, extractul de mușețel este asociat celorlalte ingrediente în scopul diminuării efectelor locale (iritabilitate anorectală) și pentru o eventuală potențare a acțiunii antispastice a extractului de captalan. Extractul de beladonă, din a doua formulă, are rolul de a potența acțiunea antispastică de tip musculotrop a sesquiterpenelor din extractul de captalan, prin efectul său de tip neurotrop.

I. TEHNICA DE PREPARARE A SUPOZITOARELOR

Extractul uscat de beladonă corespunde monografiei din farmacopee (3).

Extractul moale de captalan l-am preparat și i-am determinat calitatea după normele stabilite anterior (4); conține 27 g% sesquiterpene totale, exprimate în izopetasină (5).

Scanned with OKEN Scanner

Extractul uscat de mușețel l-am preparat după o metodă dată de literatura de specialitate (6), cu unele modificări, în scopul obținerii unui preparat cu un conținut bogat în flavonozide, mucilagii și constituenți proazulenici.

Prepararea și determinarea calității extractului de mușețel. 50 g flori de mușețel (II) le-am supus extracției succesive cu eter de petrol (macerare), alcool etilic (percolare) și fierbere cu apă. Am concentrat separat cele trei tipuri de soluții extractive, iar reziduurile le-am reunit și omogenizat. Am obținut un extract total, uscat, brun, cu miros și gust caracteristice produsului vegetal cu umiditate de 4%. Reacțiile de identificare au fost intens pozitive pentru flavonozide, proazulene și poliuronide (7). Determinările cantitative le-am efectuat aplicînd tehnici de lucru curente (3, 8), obținînd 4,5 g% flavonozide totale exprimate în rutozid și 56,6 mg% proazulene exprimate în chamazulenă.

Prepararea supozitoarelor am realizat-o prin metoda topirii și turnării în forme, folosind ca excipient untul de cacao și o cantitate de 0,02 g aerosil pe supozitor, în vederea obținerii unei consistențe corespunzătoare (9).

Modul de preparare : în circa jumătate cantitate de unt de cacao, topit pe baia de apă la 36°C, am dispersat extractul de captalan ; separat, am pulverizat fin celelalte extracte vegetale și aerosilul, după care am adăugat restul de unt răzuit, iar amestecul omogen l-am adus peste conținutul din capsulă, menținut pe baia de apă la temperatura inițială. După o bună omogenizare, am turnat amestecul în forme, lubrifiate cu spirt de săpun.

Am obținut supozitoare de tip suspensie-soluție.

II. CONTROLUL CALITĂȚII SUPOZITOARELOR

Supozitoarele preparate de noi sînt omogene, compacte, cu suprafața netedă, strălucitoare și fără fisuri, de culoare galben-brună și miros specific extractelor vegetale, corespunzînd cerințelor din farmacopee (3).

Dozarea totalului sesquiterpenic

Pentru fiecare probă, am mărunțit cîte 5 supozitoare și am cîntărit cîte 1,0600 g amestec omogen (cantitate corespunzătoare la 0,08 g extract de captalan), după care am tratat la cald, pe baia de apă de 3 ori cu cîte 15 ml acetonă. Am adus soluțiile acetonice în balon cotat de 50 cc, am completat la semn cu acetonă, continuînd apoi tehnica de lucru folosită la dozarea extractului de captalan. Valorile probelor sînt cuprinse între 0,0372 și 0,0415 g sesquiterpene totale pe un supozitor (corespund abaterilor de ±10% față de cantitatea declarată).

Dozarea alcaloizilor tropanici

Pentru fiecare probă, am mărunțit cîte 5 supozitoare, am cîntărit cîte 8,000 g amestec omogen, pe care l-am extras la cald de 6 ori cu cîte 15 ml acid clorhidric 10%. Am reunit soluțiile acide, le-am alcalinizat cu amoniac 10% (pH — 9—10), după care le-am extras cu cloroform, de 6 ori cu cîte 15 ml. Am îndepărtat excesul de amoniac prin spălări cu apă și am concentrat soluțiile cloroformice pînă la sicitate. În continuare, am procedat conform tehnicii din farmacopee pentru produsele vegetale, cu

Scanned with OKEN Scanner

alcaloizi tropanici (3). Rezultatele probelor sînt cuprinse între 0,4235 și 0,4360 mg alcaloizi totali exprimați în hiosciamină, pe un supozitor, erorile fiind în concordanță cu cerințele farmacopeei.

III. CERCETAREA EXPERIMENTALĂ A ACȚIUNII ANTISPASTICE

Pentru testarea acțiunii antispastice a supozitoarelor preparate de noi, am folosit o metodă *in situ* (10). Am lucrat pe șobolani albi, de ambele sexe, repartizați în loturi de cîte 5, astfel :

lotul I — șobolani martori ;
lotul II — extract captalan 0,15 g+extract mușețel 0,07 g — supozitoare — 75 mg extract captalan/kg c — i. rectal ;
lotul III — extract captalan 0,15 g+extract beladonă 0,03 g+extract mușețel 0,05 g — supozitoare — 75 mg extract captalan și 15 mg extract beladonă/kg c — i. rectal ;
lotul IV — Lizadon — 0,03 g papaverină+0,0003 g atropină — supozitoare — 15 mg papaverină și 0,15 mg atropină/kg c. — i. rectal.

La intervalul de 45—75 minute de la administrare, am anesteziat șobolanii cu uretan, i-am fixat pe placa de contenție în decubit dorsal, și, după deschiderea abdomenului, le-am administrat topic cîte 0,1 ml soluție clorură de bariu 2‰, pe trei anse intestinale diferite : duoden, jejun, colon.

Am efectuat observații timp de 30 secunde și am exprimat rezultatele obținute în grade de acțiune antispastică, astfel :

0 — spasm puternic (lipsă totală de protecție) ;
1 — spasm de intensitate mică, pe suprafață redusă (reducerea spasmului) ;
2 — absența spasmului (prevenirea spasmului).

Rezultatele sînt prezentate în tabelul I :

Tabelul I

Acțiunea antispastică

Nr. lot	Gr. medie	Tratamentul	Parametri	Ansa intest. obs.			Media
				D	J	C	
1	132	—	Grad	0	0	0	—
			Acț. %	—	—	—	—
2	148	Extr. captalan + extr. mușețel-supozitoare	Grad	1,8	1,4	1,8	1,66
			Acț. %	90	70	90	83,0
3	133	Extr. captalan + extr. beladonă + extr. mușețel	Grad	1,8	1,6	2	1,8
			Acț. %	90	80	100	90,0
4	136	Lizadon-supozitoare	Grad	1	1	1,8	1,26
			Acț. %	50	50	90	63,0

CONCLUZII

Din cercetările efectuate, am stabilit că supozitoarele în care am asociat extractul de captalan, extractul de beladonă și extractul de mușețel prezintă un efect antispastic crescut față de supozitoarele cu extract de captalan și mușețel.

Față de Lizadon supozitoare, efectul antispastic al supozitoarelor cu extract de captalan este net superior pentru ambele forme.

Scanned with OKEN Scanner

Se remarcă o biodisponibilitate crescută a supozitoarelor față de comprimatele cu extract de captalan, datorată, probabil, excipientului lipofil în care se dizolvă componentele sesquiterpenoidice din extractul de captalan.

Forma farmaceutică de supozitoare cu extract de captalan s-a dovedit foarte eficientă, justificînd oportunitatea existenței și a acestei forme, alături de comprimate.

Bibliografie

1. DOBRESCU D., MÂINEA P., BĂRBUNEANU P., CRISTEA AURELIA — Cercetări asupra unui nou antispastic de natură vegetală — *Practica farmaceutică (Buc.)*, 1984, c-da, 8.046.
2. URSEA N., MANUCHIAN M., GRABOWSKI D., COSTESCU M., BOLOCAN G. — Cercetări clinice privind efectele produsului Spasmolizin. — Congresul Național de Farmacie, București, 1984.
3. * * * — Farmacopeea Română, ed. IX, Ed. Medicală, București, 1976.
4. CIULEI I., CRISTEA AURELIA, GEORGESCU MIHAELA, PALADE MADELENA — Brevet de invenție, nr. 80.362.
5. BÎRZĂ PARASCHIVA, PREDESCU IRINA — *Farmacia (Buc.)*, 1979, *27*, 125—127.
6. IONESCU S. P., SAVOPOL E., — Extracte farmaceutice vegetale, Editura Medicală, București, 239.
7. SOMMER LIA, TULBEDGIAN ADRIANA, FORSTNER S., CONSTANTINESCU C. — *Herba Hungarica* (Budapesta), 1972, *11*, 21.
8. LIA SOMMER, MARIA REPTA, GĂLĂȘANU BALTAZAR, RODICA CONSTANTINESCU, — *Farmacia (Buc.)*, 1964, *12*, 729.
9. STĂNESCU V. — Tehnică farmaceutică, Editura Medicală, București, 1983, 328—344.
10. TURNER R. A. — Screening methods in pharmacology, Academic Press. New York and London, 1965, *1*, 139.

Observații preliminare cu privire la poluarea medicamentelor

Mariana Voitcu, V. Năstasă

INTRODUCERE

Într-o lucrare recent publicată (6) s-au prezentat premisele teoretice, de la care s-a pornit în cercetarea poluării medicamentelor cu pesticide, pe care le rezumăm în cele ce urmează.

Literatura de specialitate cuprinde numeroase date cu privire la prezența pesticidelor în elementele mediului (apă, aer, sol), și de aici în alimente și în corpul uman (se știe că în țesutul adipos uman se acumulează unele pesticide lipofile) (2, 3, 7).

Cercetări recente semnalează prezența pesticidelor în plantele medicinale. În această direcție disciplina de chimie sanitară a facultății de Farmacie din Iași s-a afirmat prin efectuarea unui „*screening*" al poluării plantelor medicinale de pe teritoriul Moldovei în ultimii 10 ani cu rezultate publicate anterior (4).

În Farmacopeea Română ediția a IX-a nu există nici un fel de specificație cu privire la prezența pesticidelor în plantele medicinale și în unele preparate farmaceutice provenite din acestea. Se pare că nici celelalte farmacopei nu includ acest fel de specificații. Prin observațiile din această lucrare ne propunem să atragem atenția asupra necesității limitării acestora, în scopul asigurării calității medicamentului și sporirii siguranței în administrare a acestuia.

Prezența pesticidelor în plantele medicinale, dovedită (4, 5) de rezultatele cercetării practice amintite mai sus, sugerează o serie de consecințe, dintre care cele mai evidente sînt următoarele :

— plantele medicinale sînt folosite de către persoane bolnave, cu diferite deficiențe ale funcționării sistemelor enzimatice, pentru acestea metabolizarea unor substanțe străine (însuși medicamentul este un factor străin pentru organismul uman, chiar dacă este util pentru efectele sale curative) suprasolicită organismul. Unele pesticide din categoria organoclorurate de tip *DDT* produc inducție enzimatică la pacient. Aceasta se face simțită în cursul tratamentului cu o serie de medicamente, care sînt

Scanned with OKEN Scanner

metabolizate mai rapid și nu-și mai fac efectul la doza terapeutică, de exemplu barbituricele sau unele anestezice.

— unele pesticide sînt toxice pentru organismul uman, la concentrații corespunzătoare, iar în cantități mai reduse decît cele toxice s-a dovedit acțiunea lor cancerigenă și mutagenă pe animale de laborator. Desigur că prin medicamente cantitatea de pesticide intrată în corpul uman este foarte redusă (de ordinul ppb), dar ea se adaugă pesticidelor provenite din alte surse (Fig. 1) :

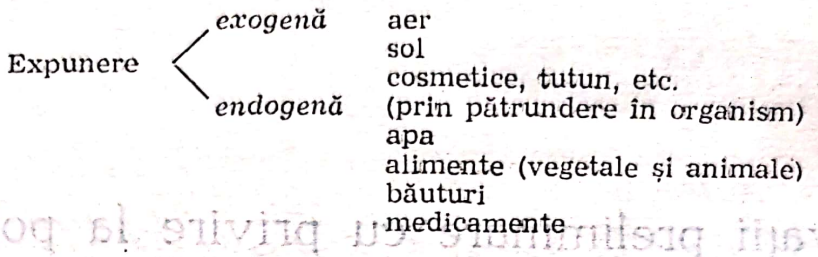


Fig. 1. Expunerea umană la pesticide.

Efectele toxice pot apare rar, în urma unei slăbiri bruște a organismului (de exemplu în cura de slăbire rapidă), cînd sînt eliberate din depozitele adipoase cantități însemnate de pesticide.

— deosebit de interesant devine studiul interacțiunilor dintre pesticide și principiile active ale medicamentelor de origine vegetală, precum și alte substanțe străine cu acțiune cancerigenă recunoscută, care pot exista în medicament (nitrozamine, hidrocarburi policiclice aromate, etc.).

— plantele medicinale sînt folosite de către industria de medicamente ca materii prime pentru obținerea unor produse farmaceutice, fie ca atare (comprimate de Digitalis), fie în urma unor procese de extracție selectivă a principiilor active, cu folosirea extrasului apos, hidroalcoolic sau alcoolic (Romazulan, Ticiverol, Boldocolin, etc.), sau prin prelucrarea extrasului ca ceai instant, formă modernă de administrare (Instamixt, Sedinstant). În acest caz, prin procesul de extracție, odată cu principiile active din planta medicinală sînt aduse în extract și unele pesticide, care astfel se concentrează în produsul medicamentos obținut.

În cele ce urmează prezentăm primele rezultate în cercetarea prezenței pesticidelor organoclorurate în unele produse farmaceutice de natură vegetală, cu scopul limitării prezenței acestora. În literatura de specialitate consultată la data începerii studiului nu s-au găsit referințe la această temă, ci numai unele observații pentru cîteva extracte din plante aromatice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Într-o primă etapă, prin experiment în laborator, au fost impurificate plante medicinale, care au fost apoi folosite la obținerea unor produse farmaceutice extractive. S-au preparat în acest fel următoarele :

Tinctura Menthae

Extractum Chamomillae

Oleum Hyoscyami

după recomandările literaturii de specialitate farmaceutică.

Pesticidele folosite pentru tratare au fost : DDT, HCH din categoria celor organoclorurate remanente și Parazion, Metilparation, din categoria organofosforice ușor degradabile.

S-a identificat prezența pesticidelor prin metodele cromatografiei în strat subțire, în condițiile următoare :

Plantele medicinale tratate au fost extrase cu solvent lipofil (benzen), extrasele benzenice au fost concentrate la temperatura laboratorului și apoi au fost supuse procesului de purificare pe coloana cromatografică cu celit, pentru îndepărtarea coloranților din plante. Extrasele benzenice concentrate și purificate au fost folosite pentru analiza cromatografică în strat subțire.

Condițiile de identificare cromatografică pentru pesticidele organoclorurate (DDT, HCH) :

— suport : silicagel fluorescent
— solvenți : hexan-acetona (4 : 1)
— relevare : lumina Wood
pulverizarea plăcii cu o soluție de azotat de argint în alcool și expunerea plăcii la radiații UV ;

Condițiile de identificare cromatografică pentru pesticidele organofosforice (Paration, Metilparation) :

— suport : silicagel fluorescent
— solvenți : hexan-acetona (95 : 5)
— relevare : lumina Wood
pulverizarea plăcii cu reactiv Hanes, care evidențiază fosfatul din pesticidele organofosforice.

Au fost apoi analizate un număr de 20 preparate farmaceutice de origine vegetală, din diferite categorii :

— produse extractive intermediare în industria de medicamente (concentrat Instamixt, concentrat Sedinstant, concentrat Tarbedol, concentrat Ticiverol, extract Ergoton, extract Vinca) ;

— preparate extractive obținute în cadrul Laboratorului de Microproducție al facultății (Extr. Chamomillae, Extr. Chelidonii) ;

— produse farmaceutice tipizate care conțin extracte vegetale (Instamixt, Romazulan, Boldocolin, Sirop expectorant, Sirop patlagină, Sirogal).

Produsele farmaceutice de natură vegetală au fost extrase cu solvent lipofil și au urmat același curs al analizei ca și plantele medicinale, prezentat anterior.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Prin analiza cromatografică a extractelor obținute din plantele medicinale tratate cu pesticide, în cadrul experimentului din laborator se constată trecerea în extractele alcoolice a ambelor categorii de pesticide luate în lucru (organoclorurate și organofosforice), așa cum se poate observa din cele două amprente cromatografice prezentate (fig. 2 și 3).

Scanned with OKEN Scanner

Aceste rezultate ne-au determinat să analizăm sistematic, cantitativ gradul de trecere al unor pesticide în extractele alcoolice. Datele obținute fac obiectul unui studiu amplu, comunicat la cel de-al VIII-lea Congres Național de Farmacie (1984).

La cercetarea prezenței pesticidelor în cele 20 produse farmaceutice analizate s-a constatat că 4 din ele au prezentat fiecare cîte un pesticid

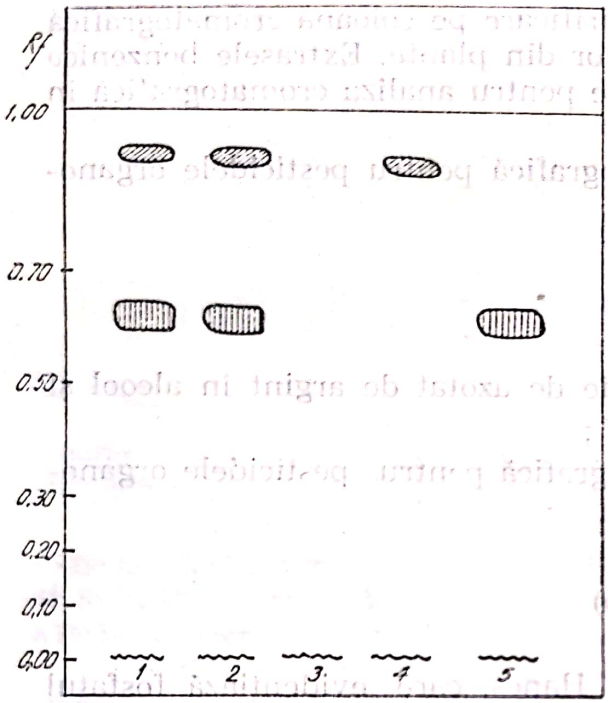


Fig. 2. — Cromatograma pentru pesticide organoclorate : 1. *Extr. Chamomillae* ; 2. *Tinctura Menthae* ; 3. *Oleum Hyoscyami* ; 4. Etalon *DDT* ; 5. Etalon *HCH*.

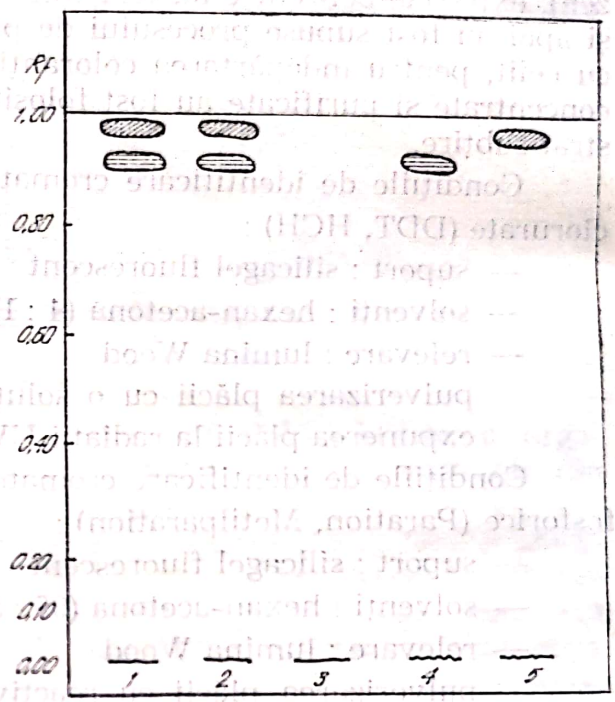


Fig. 3. — Cromatograma pentru pesticide organofosforice : 1. *Extr. Chamomillae* ; 2. *Tinctura Menthae* ; 3. *Oleum Hyoscyami*; 4. *Parathion* ; 5. *Metilparathion*.

din categoria organoclorurate, ceea ce reprezintă o frecvență de 20%. Considerăm că nu este important să specificăm în care din aceste produse analizate au fost prezente pesticidele. Ceea ce contează este procentul mare de frecvență, care ne-a determinat să continuăm cercetările pe un număr mai mare de probe. Din cele 4 probe poluate, în 3 au fost prezente DDT și metabolitul acestuia DDE și în una din probe a fost identificat HCH.

Prezența acestor pesticide în produsele farmaceutice pare neverosimilă, deoarece ele nu se folosesc la ora actuală pentru culturile agricole și nici pentru tratarea plantelor medicinale. Este vorba de remanența pesticidelor greu biodegradabile în mediu, de unde sînt luate de plantele medicinale, folosite apoi la obținerea acestor medicamente.

CONCLUZII

Aceste rezultate preliminare susțin ipoteza posibilității poluării produselor farmaceutice de natură vegetală cu pesticide remanente.

În comunicările următoare ne propunem să verificăm trecerea pesticidelor în unele preparate extractive apoase (infuzii, macerate, decocturi).

Scanned with OKEN Scanner

Este necesară creșterea exigenței față de calitatea medicamentului prin impunerea de norme privind prezența pesticidelor în plante medicinale și produse farmaceutice derivate din acestea în Farmacopeea Română și celelalte acte normative referitoare la medicament.

Bibliografie

1. GROU E. ȘI COLAB. — Metode pentru determinarea reziduurilor de produse fitofarmaceutice, 1970, Ed. Ceres, București.
2. KILZ CH., SCHARF R. — *Zeitung ges. Hygiene*, 1981, 27, (3), 225—227.
3. NĂSTASE V. — *Rev. Med. Chirurg.*, 1980, nr. 2, 287—292.
4. NĂSTASE V., SIRGHIE E., CUCIUREANU R. — *Farmacia (Buc.)*, 1980, 1 1—7.
5. ROBIN A., COLLOMBEL C. — *Ann. Fals. Exp. Chim.*, 1979, 72, (776), 325—334.
6. VOITCU MARIANA. *Practica farmaceutică*, 1983, nr. 1, 45—48.
7. ZAMFIR GH. — Poluarea mediului ambiant, 1978, Ed. Junimea, Iași.

GENTOSEPT

Soluție oftalmică conținînd 0,5 g% gentamicină.

Acțiune terapeutică

Gentamicina, principiul activ al preparatului, este un antibiotic cu spectrul larg, atît față de germeni grampozitivi (stafilococ, streptococ, pneumococ) cît și gramnegativi (colibacili, proteus, piocianic, salmonele, shigela, gonococ) ; asocierea cu clorura de dequalinum extinde spectrul și asupra unor fungi.

Indicații

Conjunctivite microbiene și micotice, conjunctivite virale suprainfectate, blefarite, dacriocistite supurate, plăgi suprainfectate ale corneei sau conjunctivei, keratite supurate ; pentru prevenirea infecțiilor (microbiene sau virale) în timpul tratamentelor cu corticosteroizi.

Contraindicații

La persoanele sensibilizate la gentamicină sau la celelalte componente.

Reacții adverse

Senzație tranzitorie de arsură sau înțepături.

Mod de administrare

Instilații oculare, 1—2 picături la 4 ore ; în infecțiile severe se poate administra aceeași doză din oră în oră.

Producător

BIOFARM.

Păstrare

Ferit de lumină și căldură.

Valabilitate

1 an.

Scanned with OKEN Scanner

Importanța farmacocineticii și biodisponibilității metronidazolului în terapia infecțiilor cu germeni anaerobi

S. E. Leucuța

Metronidazolul, 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazolul este un agent antimicrobian utilizat de mulți ani în tratamentul tricomonazei (1, 2), amebiazei (3, 4), giardiazei (5—8), gingivitelor ulcerative (9—10). Recent metronidazolul s-a dovedit eficient ca radiosensibilizant al celulelor hipoxice (11, 12) și mai ales în prevenirea și tratamentul infecțiilor cu germeni anaerobi (14—16). Succesul obținut în tratamentul infecțiilor cu germeni anaerobi consecutive intervențiilor chirurgicale, a fost recent recenzat (16, 17) și dezbătut în cîteva conferințe internaționale științifice (18, 19).

1. MODUL DE ACȚIUNE AL METRONIDAZOLULUI ASUPRA BACTERIILOR ANAEROBE ȘI PROTOZOARELOR

Metronidazolul este relativ netoxic. Totuși, reducerea grupării nitro conduce la intermediari citotoxici cu viața scurtă, care în final se descompun în produși netoxici. Toxicitatea intermediarilor este dată de interacțiunea lor cu acidul dezoxiribonucleic și posibil cu alte macromolecule din celulele microorganismelor anaerobe (fig. 1) (20—24).

În organismul uman metronidazolul suferă modificări metabolice, principalii produși de oxidare identificați fiind un derivat hidroxilat : 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazolul (fig. 2, II) derivatul acid : 1-carboxietil-2-metil-5-nitroimidazolul (fig. 2, III), derivații conjugați ai metronidazolului și a derivaților săi conjugați. În laborator s-a dovedit că în condiții anaerobe se formează metaboliți cum ar fi acidul N-(2-hidroxietil) oxamic (fig. 2, VI) și acetamida (fig. 2, VII), care indică clivajul inelului imidazolic (25, 26). La om produșii de oxidare s-au identificat în urină ca atare sau glucoronați (27). Acțiunea biologică a derivaților oxidați este mai mică decît a metronidazolului. Derivatul hidroxi are activitatea doar de 1/3, iar derivatul acid doar 1/10, dată de metronidazol asupra speciilor de *Bacteroides fragilis* și trichomonade. Derivații mai polari pătrund probabil mai greu în celule, iar derivații conjugați sînt inactivi.

Acțiunea metronidazolului este evidentă în condiții de anaerobioză (centrul abcesului, masa fecală din colon) și nu în sîngele circulant sau țesături bogat vascularizate.

Administrarea metronidazolului poate fi însoțită de efecte adverse la nivelul tractului gastrointestinal și sistemului nervos, dar acestea nu sînt grave și dispar la întreruperea tratamentului. Cercetări recente pri-

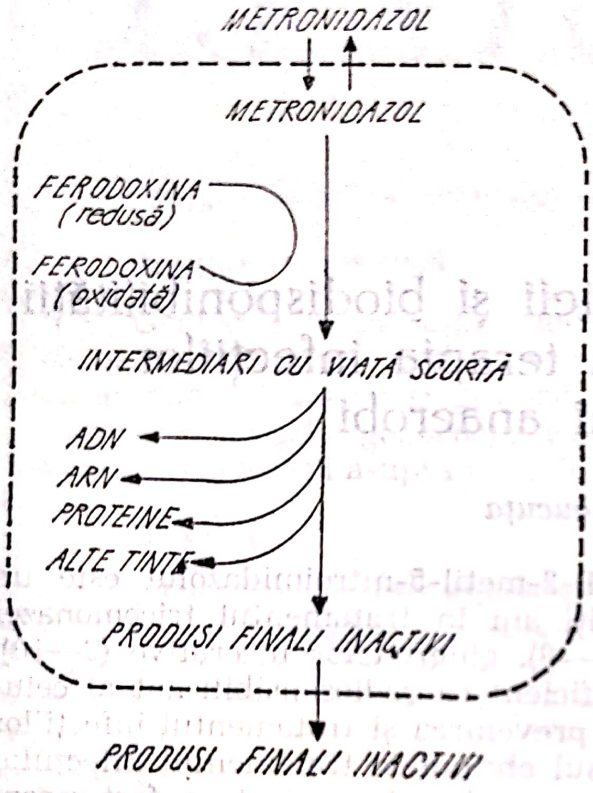


Fig. 1. — Schemă a acțiunii metronidazolului asupra microorganismelor anaerobe :

a — traversarea membranei celulare ; b — activarea prin reducere ; c — interacțiunea cu țintele intracelulare ; d — eliberarea produșilor finali inactivi.

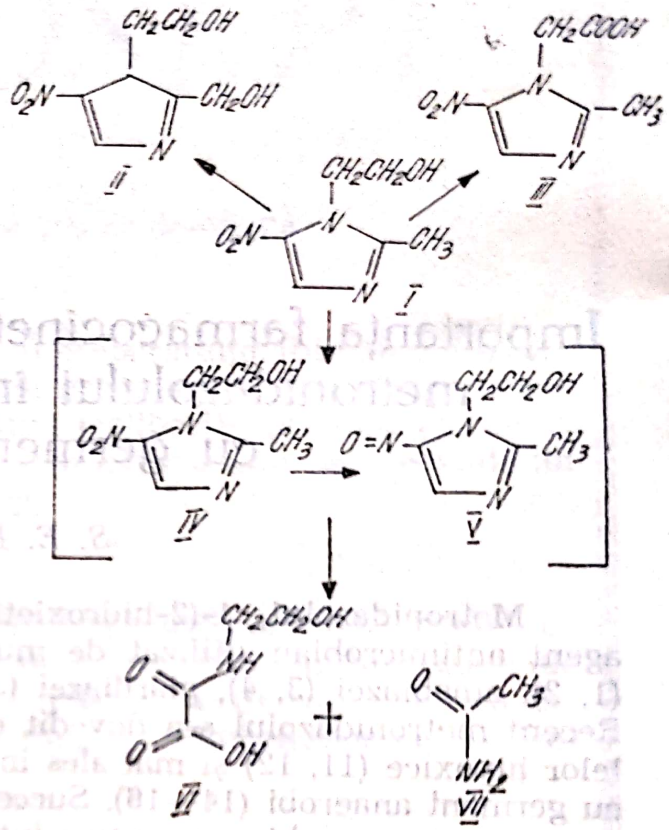


Fig. 2. — Metabolismul oxidativ și reducător al metronidazolului și intermediari posibili în mecanismul de acțiune :

I — metronidazol ; II — metabolitul hidroxi ; III — metabolitul acid ; VI — acidul hidroxietil oxamic ; VII — acetamide (denumiri chimice: în text).

vitoare la potențialul teratogen și mutagen, au arătat că metronidazolul este lipsit de aceste efecte după administrare la om (28). Totuși, din prudență, nu se va administra în primul trimestru de sarcină.

2. PROCEDEE ANALITICE PENTRU DETERMINAREA CONCENTRAȚIILOR METRONIDAZOLULUI ÎN LICHIDE BIOLOGICE

Metronidazolul poate fi determinat cantitativ în lichide biologice prin metode polarografice (29, 30), spectrofotometrice (31, 32), microbiologice (33—37), cromatografie de lichide și gaz (38, 39), cromatografie de lichide cu presiune înaltă (40—44), scintigrafice (45).

Determinările în ultraviolete nu au o sensibilitate mare, fiind aplicate doar după administrarea unor doze mari de metronidazol. De asemenea nu permit determinarea metaboliților care sînt în cantități prea mici.

Procedeele polarografice determină atît substanța medicamentoasă, cît și metaboliții care conțin gruparea reducătoare nitro.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea metronidazolului este evidentă în condiții de anaerobioză (centrul abcesului, masa fecală din colon) și nu în sîngele circulant sau țesături bogat vascularizate.

Administrarea metronidazolului poate fi însoțită de efecte adverse la nivelul tractului gastrointestinal și sistemului nervos, dar acestea nu sînt grave și dispar la întreruperea tratamentului. Cercetări recente pri-

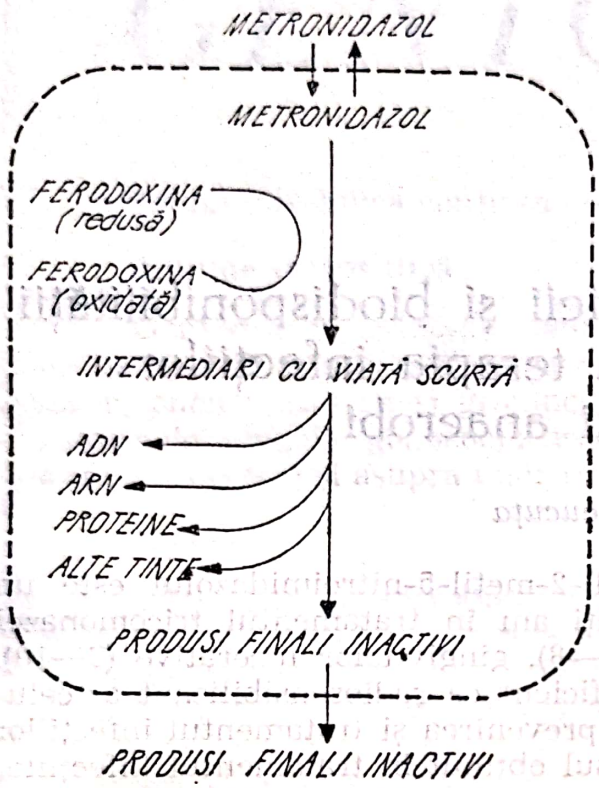


Fig. 1. — Schemă a acțiunii metronidazolului asupra microorganismelor anaerobe :

a — traversarea membranei celulare ; b — activarea prin reducere ; c — interacțiunea cu țintele intracelulare ; d — eliberarea produșilor finali inactivi.

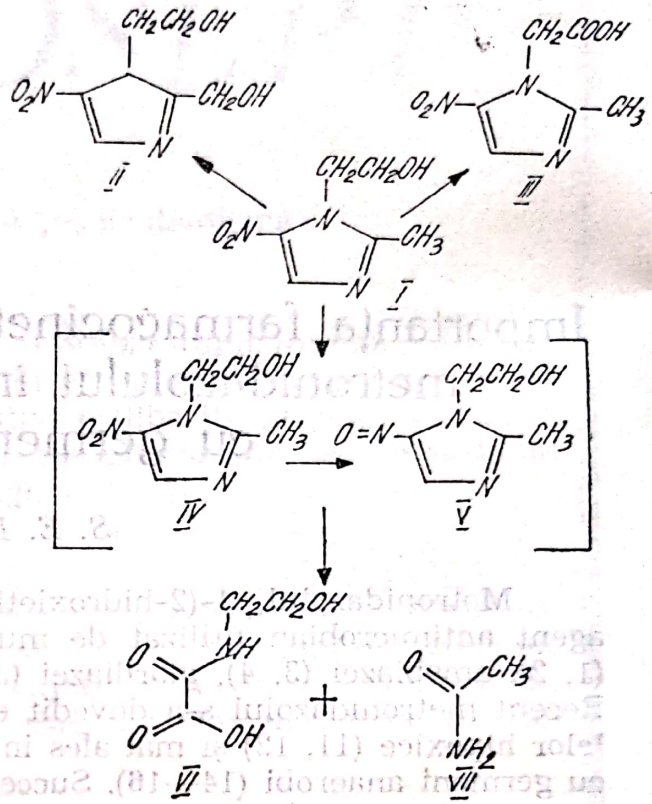


Fig. 2. — Metabolismul oxidativ și reducător al metronidazolului și intermediari posibili în mecanismul de acțiune :

I — metronidazol ; II — metabolitul hidroxi ; III — metabolitul acid ; VI — acidul hidroxietil oxamic ; VII — acetamide (denumiri chimice: în text).

vitoare la potențialul teratogen și mutagen, au arătat că metronidazolul este lipsit de aceste efecte după administrare la om (28). Totuși, din prudență, nu se va administra în primul trimestru de sarcină.

2. PROCEDEE ANALITICE PENTRU DETERMINAREA CONCENTRAȚIILOR METRONIDAZOLULUI ÎN LICHIDE BIOLOGICE

Metronidazolul poate fi determinat cantitativ în lichide biologice prin metode polarografice (29, 30), spectrofotometrice (31, 32), microbiologice (33—37), cromatografie de lichide și gaz (38, 39), cromatografie de lichide cu presiune înaltă (40—44), scintigrafice (45).

Determinările în ultraviolete nu au o sensibilitate mare, fiind aplicate doar după administrarea unor doze mari de metronidazol. De asemenea nu permit determinarea metaboliților care sînt în cantități prea mici.

Procedeele polarografice determină atît substanța medicamentoasă, cît și metaboliții care conțin gruparea reducătoare nitro.

Scanned with OKEN Scanner

Procedeele microbiologice nu permit nici ele diferențierea între metronidazol și metaboliți, întrucît și metaboliții sînt antimicrobieni.

Separarea metronidazolului prin CSS sau pe hîrtie poate fi urmată de o dozare chimică, fluorometrică sau radiometrică.

Cromatografia de lichide cu presiune înaltă are avantajul ușurinței de lucru, necesitînd doar o etapă de precipitare a proteinelor din sînge, evită necesitatea derivatizării, iar determinarea este reproductibilă, sensibilă, specifică, permițînd diferențierea între substanța medicamentoasă și metaboliții săi.

3. CONSIDERAȚII BIOFARMACEUTICE

3.1. *Absorbția metronidazolului și biodisponibilitatea*

3.1.1. Absorbția orală

3.1.1.1. *Farmacocinetica dozei unice*

Metronidazolul este bine absorbit după administrare *per os*. Primele cercetări referitoare la nivelul concentrațiilor plasmatice după doze unice oral au constatat că nivelul mediu al concentrațiilor maxime a fost de 4, 8, 7, 8, 19, 3, și 44,6 μg/ml după doze de 200 ; 800 ; 1 000 și respectiv 2 000 mg (46) ; 31—33 μg/ml (determinarea biologică) și 39 μg/ml (determinare chimică), la 2 ore, după 2 000 mg (47) ; 81 μg/ml la 2 ore după 2 000 mg (48) ; 4,9 μg/ml la o oră după 200 mg (32) ; 2,9 μg/ml la o oră după 250 mg (49) ; 6,2 μg/ml între 0,25—4 ore după 250 mg (50) ; 10,1—13,9 μg/ml la 0,5—1 oră după 750 mg (51). Cercetări mai recente au permis calcularea unor parametri biofarmaceutici care caracterizează absorbția perorală a metronidazolului (tabelul nr. I). Se constată că există valori

Tabelul I

Parametri biofarmaceutici ai metronidazolului și a metabolitului său hidroxietil, după administrarea unor doze unice, oral, sub formă de comprimate

Doza (mg)	$h/a(h^{-1})$	$C_o(\mu g/ml)$	ASC_0^{∞} $(\mu g.ml^{-1}.h^{-1})$
1	2	3	4
Dozare chimică (37)			
250	3,737±3,5	6,95±3,1	47,4±16,5
500	5,360±3,0	13,82±5,4	113,5±35,4
1 000	2,910±2,3	16,31±2,4	214,0±35,4
Dozare microbiologică (37)			
250	2,351±1,32	4,17±1,2	50,4±19,1
500	4,330±2,58	12,31±7,9	105,4±55,6
1 000	2,084±1,00	17,98±5,8	216,4±78,1
Dozare cromatografică (52)			
400(1 compr.)		11,40±4,0	91±31,8
			40±14,9 (metabolit)
400 (2 compr. × 200)		11,60±4,1	93±32,9
			32±15,2 (metabolit)
Dozare cromatografică (53)			
500			159±48
			71±17 (metabolit)
Dozare cromatografică (54)			
250 (9 produse farmaceutice)			50—66

Scanned with OKEN Scanner

apropiate ale mărimii absorbției după administrarea aceleiași doze în studii diferite, ceea ce arată o biodisponibilitate relativă similară (mărimea ariilor de sub curbă fiind apropiată). În două studii (52, 53) s-a cercetat și biodisponibilitatea absolută a metronidazolului după o doză orală, comparativ cu doza administrată intravenos, calculîndu-se aria de sub curbă (ASC) de $98 \pm 21{,}8$ după o doză de 400 mg metronidazol și o ASC egală cu 151 ± 42 $\mu g \cdot ml^{-1} \cdot oră^{-1}$ după o doză de 500 mg metronidazol. Valorile concentrațiilor serice sînt de asemenea apropiate la studii diferite după administrarea aceleiași doze (37).

3.1.1.2. *Farmacocinetica dozelor repetate*

Administrarea unor doze repetate oral de 200 mg metronidazol, de trei ori pe zi, a dus la realizarea platoului în aproximativ trei zile cu un nivel mediu de 6 μg/ml (46). Într-un alt studiu, administrarea de 1 000 mg de patru ori pe zi a produs un nivel mediu de 46 μg/ml (55). Nivelul concentrațiilor în platou este proporțional cu doza în aceste două studii. În cercetări cu doze de 250 mg de trei ori pe zi, platoul s-a realizat în 3—4 zile, cu valori C_{min} și C_{max} de 2,5 respectiv 7,1 μg/ml (32). Cercetări pe loturi diferite, cu doze de 250 mg de trei ori pe zi și respectiv de 500 mg de patru ori pe zi, au dus la instalarea platoului după trei zile, cu valori minime de 4,3 respectiv 6 μg/ml în cele două studii și valori maxime de 13,9 respectiv 21,4 μg/ml (50).

3.1.1.3. *Cercetări personale*

S-a determinat biodisponibilitatea metronidazolului din comprimatele orale Metronidazol (I.M.B.), *Flagyl* (Specia) și un sortiment de comprimate experimentale, la un lot de voluntari, după administrarea unei doze unice de 500 mg metronidazol. Determinarea cantitativă a metronidazolului în probele de sînge s-a făcut spectrofotometric în U.V. după separarea cromatografică pe strat subțire a metronidazolului. S-a constatat că biodisponibilitatea metronidazolului din comprimatele indigene este superioară cu aproximativ 10% față de cele din import, iar sortimentul experimental este bioechivalent cu cel industrial indigen. Totuși viteza absorbției scade în ordine: comprimate experimentale, Metronidazol, *Flagyl*. Aceste valori sînt asemănătoare cu alura procesului de dizolvare *in vitro* a formulărilor cercetate, ceea ce sugerează influența modului de preparare asupra biodisponibilității. Determinarea cantitativă a metronidazolului din probele procedeului de testare *in vitro* a dizolvării s-a făcut în ultraviolet. S-a constatat că viteza de dizolvare crește cu creșterea gradului de dispersie a substanței medicamentoase încorporate în comprimate. Pe de altă parte, creșterea hidrofobiei particulare prin pulverizare sau prin adăugarea unui exces de lubrifiant hidrofob, la unele variante experimentale de comprimate, precum și creșterea excesivă a presiunii de comprimare la realizarea tabletelor, duc la o micșorare a vitezei de dizolvare în vitro a metronidazolului din formulările cercetate. Aceste observații experimentale arată că absorbția sistemică a metronidazolului poate fi influențată în sensul dorit prin formularea adecvată a produsului farmaceutic.

Utilizarea parametrilor farmacocinetici ai metronidazolului la prevederea nivelelor medicamentoase în ser după administrarea de doze repetate oral la subiecți umani voluntari, într-un regim de administrare de

Scanned with OKEN Scanner

trei ori pe zi, în prize unice de 500 mg, considerînd biodisponibilitatea comprimatelor de 80% față de administrarea intravenoasă, a arătat posibilitatea realizării unor concentrații terapeutice. Efectuarea acestei scheme de administrare la un lot de voluntari, a dovedit că schema stabilită prin calcul farmococinetic este viabilă, realizîndu-se concentrații medicamentoase în platou care sînt superioare concentrației minime inhibitorii asupra majorității germenilor anaerobi sensibili la metronidazol pe care literatura o citează a fi de 6,2 μg/ml (78). Cercetările experimentale au dovedit astfel importanța parametrilor farmacocinetici în alcătuirea unor scheme raționale de administrare a metronidazolului, cît și influența factorilor de formulare asupra biodisponibilității acestuia din comprimate (56 a, 56 b).

3.1.1.4. *Influența alimentelor*

Influența alimentelor asupra nivelelor sanguine ale metronidazolului s-a studiat la subiecți care au primit doze mari, de aproximativ 3,5—4 g metronidazol. După administrare pe stomacul gol s-au realizat concentrații serice de 68—136 μmg/ml la 0,5—2 ore. Administrarea aceleiași doze după un prînz, a dus la un maxim al concentrațiilor serice de 60 μg/ml dar la 7—8 ore. Administrarea dozei cu produse lactate a întîrziat instalarea maximului de 4—5 ore.

3.1.1.5. *Influența afecțiunilor intestinale*

Administrarea metronidazolului la un lot de voluntari sănătoși, precum și la un lot de pacienți cu afecțiuni intestinale (boală celiacă, boala Crohn, enteropatie, ileostomie, colită ulceroasă, șunt intestinal), în doză unică de 500 mg pe stomacul gol, a dus la constatarea că la unii pacienți există un timp de latență înaintea absorbției. Maximul concentrațiilor sanguine apare la 1,5—2 ore și a fost de $12,7 \pm 21$ μg/ml la pacienți cu excepția celor cu ileostomie la care a fost de 16,2 μg/ml, iar la voluntarii sănătoși a fost de $12,1 \pm 4,6$ μg/ml. Aria de sub curbă la pacienții cu ileostomie a fost de 260 $\mu g \cdot ml^{-1} \cdot oră^{-1}$, în timp ce la grupul celorlalți pacienți a fost de 147,6, iar la voluntarii sănătoși a fost de 108,1. Biodisponibilitatea, ținînd seama și de greutatea corporală a fost de 129% la pacienții fără ileostomie și 190% la cei cu ileostomie, comparativ cu voluntarii sănătoși la care s-a luat 100%. La pacienții cu ileostomie timpul de înjumătățire biologică, $t_{1/2}$, a fost de 11,9 ore, la ceilalți pacienți a fost de 7,2 ore iar la voluntarii sănătoși a fost de 8,3 ore. Voluntarii și bolnavii cu colită ulceroasă au avut o viteză de absorbție mai mare. Din punct de vedere practic, pacienții cu afecțiuni intestinale pot primi aceleași doze de metronidazol ca și indivizii normali, o excepție o pot constitui pacienții cu ileostomie la care doza poate fi redusă la 2/3 din doza obișnuită (56).

3.2. *Absorbția rectală*

3.2.1. **Cercetări semnalate în literatura de specialitate**

Calea rectală de administrare este folosită la pacienții la care administrarea pe cale orală nu este posibilă din cauză de boală sau din alte cauze. Această cale este utilizată pentru metronidazol care se administrează profilactic în chirurgia tractului gastrointestinal și în obstetrică, pentru prevenirea infecțiilor cu germenii anaerobi (58). În cîteva studii

Scanned with OKEN Scanner

s-au determinat nivelele serice ale metronidazolului după administrarea rectală sub formă de supozitoare, microclisme sau clisme (tabelul nr. II (58)).

Tabelul II

Concentrațiile serice ale metronidazolului după administrarea unor doze unice pe cale rectală (dozare polarografică) (μg/ml)

Timpul după administrare (ore)	Doza (mg)		
	500	1000	2000
	25 ml microclismă	supozitor	clismă 200 ml
0,5	4,2	—	—
1	4,0	1,9	22,2
2	3,8	6,3	31,1
3	—	—	—
4	3,3	10,9	31,5
6	2,8	11,0	27
12	—	—	19,1

Absorbția prin mucoasa rectală are loc cu o viteză mai mică și este cantitativ mai redusă decît administrarea aceleași doze pe cale orală. Administrarea sub formă de dispersie apoasă conduce la o viteză de absorbție mai mare decît administrarea sub formă de supozitoare.

Într-un alt studiu s-a constatat că maximul concentrațiilor plasmatice după o doză unică sub formă de supozitor cu 500 mg sau 1 000 mg metronidazol a fost în domeniul 5,0—7,5 μg/ml și respectiv 6,4—9,7 μg/ml. Instalarea maximului a fost între 4—12 ore după doza de 500 mg și între 7—15 ore după doza de 1 000 mg. Ambele nivele maxime au fost mai mici decît cele observate după o doză orală de 500 mg (13 μg/ml) (50).

Un studiu farmacocinetic cu o doză unică sub formă de supozitoare a permis compararea unor parametri biofarmaceutici ai metronidazolului cu cei observați după administrarea în doză unică oral (tabelul nr. III).

Tabelul III

Parametrii biofarmaceutici ai metronidazolului după administrarea unor doze unice sub formă de supozitoare pe cale rectală

Doza (mg)	k_a (h^{-1})	C_0(μg/ml)	ASC_0^{∞} (μg·ml^{-1}·h^{-1})
Dozare chimică			
500	0,906±0,75	7,94± 2,8	89,07±24,1
1 000	1,272±1,58	15,0 ± 4,7	187 ±47,2
2 000	0,535±0,35	24,79±11,3	280,78±109
Dozare microbiologică			
500	1,047±0,67	6,95±2,03	98,99±35,5
1 000	0,549±0,32	13,79±8,24	193,30±65
2 000	0.551±0,25	18,48±9,81	270,87±101

Valorile se pot compara cu cele din tabelul nr. I în care sînt datele după administrarea orală. Se constată că supozitoarele au proprietăți biofarmaceutice corespunzătoare. Deși absorbția metronidazolului este mai lentă din supozitoare în comparație cu cea din comprimatele orale, nivelele sanguine sînt apropiate după atingerea concentrațiilor maxime.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.2. Cercetări personale

S-a cercetat biodisponibilitatea metronidazolului administrat pe cale rectală la subiecți umani, în doză unică de 500 mg, sub formă de supozitoare și suspensie apoasă administrată în microclisme, comparativ cu biodisponibilitatea din comprimate orale industriale Metronidazol (I.M.B.) (59 a ; 59 b). S-a constatat că biodisponibilitatea metronidazolului din supozitoare este de aproximativ 80—90%, iar cea din microclisme de aproximativ 85—95% față de cea din comprimatele orale luate ca termen de referință. Viteza de absorbție este mai mare în cazul administrării microclismelor decît în cazul supozitoarelor, dar în ambele cazuri este mai mică decît din comprimatele orale cercetate. Cercetările experimentale au arătat că biodisponibilitatea metronidazolului din formele farmaceutice administrate pe cale rectală este dependentă de modul formulării acestora, cît și de tipul formei farmaceutice utilizate. S-a constatat astfel că cinetica dizolvării *in vitro* a metronidazolului din supozitoare preparate cu unt de cacao este dependentă de gradul de dispersie al particulelor suspendate în excipient. Viteza de dizolvare crește cu creșterea gradului de dispersie, fiind optimă prin micronizarea particulelor. De asemenea s-a constatat și *in vitro* că viteza de dizolvare din suspensia apoasă este superioară celei din suspensia metronidazolului în unt de cacao. Deși acest tip de formă farmaceutică nu este utilizat frecvent la noi în țară, cercetările noastre experimentale sugerează utilitatea cercetărilor pe această direcție.

Spre a vedea în ce măsură biodisponibilitatea metronidazolului din supozitoare este suficientă spre a realiza concentrații terapeutice în cazul unei administrări repetate în infecții cu germeni anaerobi, s-au simulat curbele concentrațiilor sanguine după administrarea metronidazolului în diferite scheme de administrare, folosind în calcule valorile parametrilor biofarmaceutici ai metronidazolului. De asemenea la un lot de pacienți s-a administrat metronidazolul în una din schemele de administrare teoretice. S-a constatat că prin administrarea metronidazolului în doză de 500 mg sub formă de supozitoare avînd biodisponibilitatea absolută de 60% față de doza intravenoasă, într-un regim de trei administrări pe zi, precum și în cazul administrării de microclisme cu un conținut de 500 mg pe doză într-un regim de două administrări pe zi, se pot obține nivele medicamentoase în ser superioare concentrației minime inhibitorii pentru germenii sensibili la metronidazol. Aceste observații experimentale justifică utilizarea căii rectale ca o cale de alternativă pentru administrarea metronidazolului în infecții cu germeni anaerobi.

3.3. *Absorbția vaginală*

3.3.1. Date semnalate în literatură

Există foarte puține cercetări privind absorbția sistemică după administrarea intravaginală a metronidazolului. Un studiu epidemiologic pe 2 002 cazuri a arătat că supozitoarele vaginale cu metronidazol sînt insuficiente în infecții cu tricomonas (60). Într-un studiu recent s-a arătat totuși o absorbție însemnată a chimioterapicelor antitricomonazice, inclusiv a metronidazolului. După o doză unică de 1000 mg administrată intravaginal la femei, decelînd în urină, după 96 ore, între 4,6—21,4% din

Scanned with OKEN Scanner

doza de metronidazol. După 4 ore de la administrarea dozei, media concentrațiilor urinare a fost de 12,33±4,47 μg/ml iar la 24 ore a fost de 46±25,59 μg/ml (dozare polarografică). Absorbția a fost mai redusă în vaginurile normale cu epiteliu cheratinizat și de 3—4 ori mai ridicat în vaginurile cu mucoasa inflamată, distrofică (61).

Într-un studiu în care s-a administrat metronidazol marcat radioactiv la maimuțe Rhesus, biodisponibilitatea soluției apoase de metronidazol a fost 73% față de o doză echivalentă intravenos (cit. 58).

3.3.2. Cercetări personale

S-a cercetat biodisponbilitatea metronidazolului administrat în doză unică de 500 mg la subiecți umani voluntari, femei, sub formă de comprimate orale (Metronidazol I.M.B.) și comprimate vaginale (Metronidazol I.M.B.). După extracție din ser, și separare pe cromatoplacă cu silicagel, metronidazolul s-a dozat chimic. S-a constatat că după administrarea vaginală absorbția metronidazolului a fost surprinzător de mare. Concentrațiile serice au atins maximul de 4—5 ore după administrarea dozei și au avut valori de aproximativ 5—8 μg/ml. Aria de sub curba concentrațiilor serice după administrarea vaginală a fost însă semnificativ mai mică decît după administrarea unei doze similare pe cale orală. Valoarea biodisponibilității absolute a metronidazolului administrat intravaginal a fost de aproximativ 30—40% față de aceeași doză administrată intravenos.

Simularea curbelor concentrațiilor serice ale metronidazolului după administrarea unor doze repetate intravaginal, cu ajutorul parametrilor farmacocinetici ai substanței medicamentoase, ținînd seama de biodisponibilitatea aflată experimental la comprimatele vaginale, s-au obținut valori care arată că în nici una din schemele calculate (de o administrare pe zi, în doză de 500 mg, o administrare zilnică în doză de 1 500 mg, sau trei administrări pe zi în doze unice de 500 mg) nu conduc la nivele medicamentoase în platou care să fie superioare concentrației minime inhibitorii citate în literatură. Acest fapt arată că prin folosirea unor scheme de administrare acceptabile, nu se poate realiza o biodisponibilitate sistemică satisfăcătoare. De aceea tratamentul efectuat exclusiv pe cale vaginală nu poate fi eficient. În schimb, administrarea pe o cale de alternativă (i.v. oral, rectal) poate conduce la nivele terapeutice în sînge, iar difuzia bună a metronidazolului în țesături, inclusiv mucoasa vaginală, realizează și la acest nivel concentrații acceptabile.

4. DISTRIBUȚIA ȘI LEGAREA DE PROTEINE A METRONIDAZOLULUI

După absorbția sistemică distribuția metronidazolului se face în întregul organism, inclusiv în regiuni de importanță terapeutică. Astfel, s-a găsit în salivă în concentrație de 7 μg/ml la 2—3 ore după o doză unică de 500 mg (62). După doze repetate, raportul concentrației salivă/ser a fost de aproximativ 1 (63). Concentrația în bilă după 5 zile de tratament cu 2 g pe zi a fost de 26 μg/ml bilă, iar după 5 zile de la încetarea medicației a fost de 20 μg/g bilă ceea ce indică o excreție prelungită a substanței medicamentoase libere în bilă (62). După administrarea unei doze unice oral, s-a găsit o concentrație serică maternă de 3,0—6,9 μg/ml, în placentă s-au

Scanned with OKEN Scanner

găsit cantităţi pînă la 1 μg/ml iar în embrion de pînă la 1 μg/ml (64). Administrarea de doze repetate de 1 g de patru ori pe zi, au dus la constatarea că la nivelul de 15—72 μg/ml în ser, concentraţia din l.c.r. este de 80 μg/ml (55). După şapte zile de tratament cu 8 mg/kg de patru ori pe zi la un copil de 3 ani, s-a găsit o concentraţie de metronidazol de 42 μg/ml într-o probă de abces cerebral (65). După 4 zile de tratament cu 400 mg metronidazol la intervale de 6 ore, s-a găsit în empiem pulmonar 24,2 μg/ml metronidazol (66).

Metronidazolul este slab legat de proteinele plasmatice şi are un volum de distribuţie egal cu al apei totale a organismului (54, 58). La concentraţii de $3{,}2—40\times10^{-5}$ procentul legării de proteine a fost mai mic de 4% (67). Se explică astfel concentraţiile bactericide egale cu cele din ser, care s-au găsit în l.c.r. (58), bilă (68), oase (69), ţesut pelvian (70), laptele matern (16, 58). Din acelaşi motiv, interacţiunile farmacocinetice prin deplasarea de pe locurile de legare cu proteinele, cu alte substanţe medicamentoase, sînt nesemnificative clinic.

5. ELIMINAREA METRONIDAZOLULUI

Din punct de vedere farmacocinetic căile principale de eliminare ale unei substanţe medicamentoase din organism sînt metabolizarea şi excreţia renală.

5.1. *Metabolizarea metronidazolului.*

5.1.1. Oxidarea

Metabolismul oxidativ s-a observat ca fiind principala cale de biotransformare a metronidazolului (fig. 2, II, III) (27, 71). Metronidazolul şi glucuronatul s-au găsit în urină în proporţie de 30—40%; 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazolul liber şi glucuronatul în proporţie de 40—50%; analogul 2-acid-carbonilic format prin oxidarea grupării hidroximetil, s-a găsit în proporţie de 8—12%; analogul 1-acid acetic s-a găsit în proporţie de 15—20% (27).

Studiile asupra metaboliţilor metronidazolului din sînge sînt limitate (58). Abia după punerea la punct a metodelor sensibile şi specifice de cromatografie de lichide cu înaltă presiune, s-a putut detecta în sînge metabolismul hidroxi (fig. 2, II). Metabolitul acid (fig. 2, III) nu s-a găsit în plasmă, indiferent de calea prin care s-a administrat metronidazolul. Acest metabolit s-a găsit însă ca metabolit major în urină, ceea ce sugerează faptul că el este epurat rapid din plasmă. Aria de sub curbă a metabolitului hidroxi- după o doză orală unică de 500 mg metronidazol a fost de 71 ± 17 μg $oră^{-1}\cdot ml^{-1}$ şi 56 ± 16 după doza intravenoasă. Aproximativ 33% din doza de metronidazol s-a excretat în urină ca metronidazol şi metaboliţii II şi III (fig. 2) fără a exista diferenţe determinate de calea de administrare. Timpul de înjumătăţire biologică a metabolitului II a fost de $9{,}5\pm2{,}1$ ore comparativ cu a metronidazolului de $9{,}8\pm1{,}3$ ore. Maximul concentraţiilor metabolitului II a fost mai mic decît a metronidazolului atît după doza i.v. cît şi cea orală. Eliminarea metronidazolului în fecale se face în principal sub formă de 1-(2-hidroxietil)-2-carboxil-5-nitroimidazol (72).

Scanned with OKEN Scanner

5.1.2. **Reducerea**

Nici unul din studiile asupra farmacocineticii metronidazolului nu a detectat vreun amino-metabolit format prin reducerea grupării nitro a metronidazolului. Totuși se știe că atît în ficat, cît și în microflora intestinală, la mamifere, se găsesc nitroreductaze, iar bacteriile anaerobe sînt capabile să reducă și ele gruparea nitro a metronidazolului (73—75). O explicație a acestui fapt o constituie instabilitatea accentuată în soluție a 5-amino-imidazolilor (27). Cercetările recente privind acțiunea metronidazolului se sprijină de altfel pe ipoteza formării unor metaboliți prin reducerea grupării nitro a metronidazolului, afinitatea sa pentru electroni fiind în relație directă cu capacitatea citotoxică (17).

5.2. *Excreția metronidazolului*

Calea majoră de excreție a metronidazolului este cea renală.

În cercetări mai vechi s-a găsit după o doză unică oral de 750 mg metronidazol, o proporție de 77% din doza excretată în urină (din care 7,7% microbiologic activă) și 14% în fecale, în decurs de 5 zile (51). Recent s-a găsit că aproximativ 33% din doza administrată s-a excretat în urină ca metronidazol și metaboliții II și III (fig. 2) indiferent de calea de administrare a metronidazolului (53).

Într-un alt studiu s-a constatat că majoritatea produșilor s-au excretat în 12 ore, excreția fiind completă după 48 ore. Viteza de excreție a metabolitului II, care s-a găsit și în sînge, a fost constantă în primele 24 de ore după doza unică, apoi viteza scade și devine completă în 72 ore (53). Metabolitul III este principalul component excretat în urină și este inactiv microbiologic (17). Într-un alt studiu s-a găsit că aproximativ 10% din doza administrată oral se excretă în urină nemodificat sau ca metabolit activ microbiologic (37).

6. FARMACOCINETICA ADMINISTRĂRII INTRAVENOASE A METRONIDAZOLULUI

6.1. *Farmacocinetica dozei unice intravenoase*

Farmacocinetica metronidazolului administrat intravenos s-a făcut după perfuzarea a 500 mg în timp de 20 minute, pe baza valorilor concentrațiilor sanguine determinate prin cromatografie de lichide de înaltă performanță (76). (tabelul nr. IV). Faza de distribuție a fost de 20—30 minute, după care concentrația serică a scăzut la 10 μg/ml de la un maxim de 15 μg/ml. Parametrii farmacocinetici s-au calculat cu ajutorul unui model farmacocinetic deschis biocompartimentat (tabelul IV). Distribuția metronidazolului este rapidă. De aceea și alți autori utilizează modelul monocompartimentat (32, 51, 53 a). Volumul de distribuție a fost de 62 litri. În alte studii s-a găsit între 34—75 litri. Timpul de înjumătățire biologică în faze beta a fost de 10 ore. În alte studii s-au găsit valori între 5—10 ore (32, 37, 51, 53). Clearance-ul renal este mic de aproximativ 10 ml/min. Aproximativ 10% din doză se excretă nemodificat în urină. Deci clearence-ul total reflectă în principal metabolismul substanței me-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV

Parametrii farmacocinetici ai metronidazolului după perfuzarea a 500 mg timp de 20 minute la cinci pacienți (76)

Paramaterul	Subiectul				
	1	2	3	4	5
α (h^{-1})	11,5	3.7	2,3	4,1	8,9
$t_{1/2}$ α (min)	3,6	11,3	18,1	10,1	4,7
β (h^{-1})	0,097	0,044	0,080	0,146	0,049
$t_{1/2}$ β (ore)	7,1	15,1	8,7	4,7	14,1
ASC (μ/ $gml^{-1}h^{-1}$)	108	172	100	44	188
Cl_{tot} (ml/min)	67	50	89	195	43
V_c (litri)	27	34	36	33	18
V_p (litri)	69	101	102	112	70

dicamentoase. Valoarea ariei de sub curbă este de 120 μg oră$^{-1}$ · ml^{-1} și este asemănătoare cu constatările altor autori (52). Se constată mari variații individuale determinate de diferențe în clearance-ul metabolit și renal.

6.2. *Farmacocinetica dozelor repetate.*

După administrarea metronidazolului la 10 femei sub formă de perfuzii intravenoase de 500 mg timp de 20 minute, de trei ori pe zi timp de 6 zile, s-a constatat că platoul se realizează după aproximativ 2—3 zile fiind un nivel mediu între 14—60 μg/ml (77). Timpul de înjumătățire biologică a fost de 7,4±1,5 ore. Valorile concentrațiilor medicamentoase plasmatice după administrarea de doze repetate de trei ori pe zi utilizînd o doză unică de 500 mg metronidazol, realizează nivele superioare concentrației minime inhibitorii (78).

6.3. *Cercetări personale*

S-a cercetat farmacocinetica metronidazolului administrat intravenos la subiecți umani voluntari sănătoși, sub formă de soluție apoasă perfuzabilă 0,5% în doză unică de 500 mg (78 a ; 78 b). Curbele concentrațiilor medicamentoase în ser au fost descrise cu ajutorul unui model farmacocinetic bicompartimentat. Parametrii farmacocinetici ai metronidazolului s-au calculat cu ecuațiile caracteristice, folosind un program de calculator de regresie neliniară după metoda celor mai mici pătrate : MINI-NONLIN (R. D. Pop). Concentrațiile serice maxime au fost de aproximativ 20—25 μg/ml iar după terminarea fazei de distribuție care a durat aproximativ 30 de minute, au coborît la aproximativ 12 μg/ml. Volumul de distribuție a fost între 25—72 litri. Timpul de înjumătățire biologică a fost cuprins între 4,5—8,5 ore cu o valoare medie de aproximativ 7 ore. Clearance-ul total a fost de aproximativ 60 ml/minut. Ariile de sub curbele concentrațiilor medicamentoase în timp în ser au fost de aproximativ 150 $\mu g/ml^{-1}$ · oră$^{-1}$. S-au constatat mari variații între indivizi.

Utilizînd valorile parametrilor farmacocinetici ai metronidazolului calculați după o doză unică intravenos, la prevederea nivelelor serice medicamentoase la subiecți umani după administrarea de doze repetate intravenos, sub formă de perfuzii dintr-o soluție 0,5% în doze de 500 mg de trei ori pe zi, s-a constatat că nivelul concentrației minime inhibitorii

Scanned with OKEN Scanner

citat în literatură ca fiind 6,2 μg/ml este depășit după a doua zi de tratament. Verificarea experimentală a acestei scheme de administrare a dozelor la un lot de pacienți a validat nivelele medicamentoase simulate, dovedind utilitatea folosirii parametrilor farmacocinetici la alcătuirea unor scheme raționale de administrare a dozelor, cît și eficiența terapeutică a acestui mod de tratament în infecții cu germeni sensibili la metronidazol.

Studii semnalate în literatură au stabilit că în cazul bacteriilor anaerobe concentrația minimă inhibitoare este de 6,2 μg/ml sau mai mică, în timp ce pentru *Entamoeba histolytica* este de 1,0—0,1 μg/ml, iar pentru *Trichomonas vaginalis* de 1,0—0,075 μg/ml, *in vitro* (78, 58). Astfel concentrații serice de metronidazol de 7—8 μg/ml sînt eficiente terapeutic în majoritatea infecțiilor cu germeni sensibili față de această substanță medicamentoasă. Cercetările personale ale autorilor arată că o doză unică de 500 mg intravenos, oral sau rectal, produce un nivel medicamentos superior CMI pe o durată de cîteva ore. Întrucît există variații în mărimea parametrilor farmacocinetici determinate de variațiile cleareance-ului metabolic și renal, precum și datorită variabilității biodisponibilității printre preparatele folosite, cît și legat de calea de administrare, este recomandabilă utilizarea parametrilor farmacocinetici specifici la stabilirea schemelor de administrare.

7. REGIMUL DE DMINISTRARE A DOZELOR

Pe baza datelor din literatură cît și a cercetărilor personale ale grupului de cercetători menționat în această lucrare care s-a ocupat la noi de farmacocinetica metronidazolului, se poate afirma că timpul de înjumătățire lung al metronidazolului cît și toxicitatea sa redusă, permit realizarea unor concentrații serice terapeutice la un regim de trei administrări zilnice a unor doze unice de 500 mg metronidazol pe cale intravenoasă, orală sau rectală. Realizarea platoului se face în decurs de 2—4 zile de tratament. În acest scop, este necesar ca funcția hepatică și renală să fie normală, iar biodisponibilitatea metronidazolului din produsele farmaceutice care se administrează să fie corespunzătoare. Conform cercetărilor experimentale noi am constatat că nivelul terapeutic este realizat după schema de administrare menționată mai sus, chiar și în cazul în care biodisponibilitatea absolută a comprimatelor orale și a supozitoarelor rectale este de 80% și respectiv 60%. Schema de administrare mai sus menționată nu va conduce la nivele terapeutice dacă biodisponibilitatea preparatelor este mai mică de 50% față de cea intravenoasă, așa cum s-a constatat în cazul comprimatelor vaginale. Profilaxia și tratamentul infecțiilor cu germeni anaerobi, în special după intervenții chirurgicale cu risc crescut al acestor infecții, este asigurată de administrarea intravenoasă, orală sau rectală a metronidazolului, în condiția realizării concentrațiilor terapeutice eficiente, în funcție de farmacocinetica și biodisponibilitatea metronidazolului din preparatele administrate.

8. INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Observațiile semnalate în literatură pînă în prezent sugerează faptul că metronidazolul este implicat într-o măsură redusă în interacțiuni medicamentoase. Unul din fenomenele cele mai însemnate pe care le poate

Scanned with OKEN Scanner

produce la administrarea repetată îl constituie inhibiția enzimatică (79). Ca urmare, pacienții trebuie preveniți de efectele posibile ale interacțiunii metronidazolului cu alcoolul etilic, înroșirea feței, dureri de cap, greață, transpirație, etc. (efect de tip disulfiram).

9. CINETICA METRONIDAZOLULUI ÎN TIMPUL HEMODIALIZEI

Insuficiența renală nu modifică distribuția și eliminarea metronidazolului, dar e însoțită de acumularea semnificativă a metaboliților. În cazuri de insuficiență renală severă această acumulare ajunge la 300%, ceea ce reclamă reducerea dozei (80). *Clearance*-ul metronidazolului prin dializă peritoneală la pacienți cu insuficiență renală, ajung la 40% din totalul *clearance*-ului organismului la subiecții normali. Metabolitul acid este epurat rapid. În decursul de 8 ore de dializă se elimină aproximativ 50% din doza unică de metronidazol, atît ca atare cît și sub forma metaboliților.

10. CINETICA DOZELOR MARI DE METRONIDAZOL

Dozele mari de metronidazol se administrează în scopul realizării unui gradient de concentrație ridicat, pentru a pătrunde în cantități corespunzătoare în celulele tumorale hipoxice spre a acționa ca radiosensibilizator. Administrarea unor doze unice intravenos de pînă la 2 g prin perfuzare intravenoasă, a arătat că farmacocinetica metronidazolului este similară dozelor mici (81). Concentrațiile tisulare în tumoră după administrarea intravenoasă rămîn inferioare celor plasmatice, într-o manieră similară celor după administrarea orală. Dezavantajul perfuzării unor soluții prea diluate constă în prelungirea timpului perfuzării. În unele cazuri în care calea orală este abordabilă, se poate obține un efect radiosensibilizant și cu doze mari pe această cale.

11. FARMACOCINETICA METRONIDAZOLULUI LA FEMEIA GRAVIDĂ

Administrarea unor doze unice și repetate de 250 mg sau 1 000 mg metronidazol *per os* la gravide a arătat o farmacocinetică similară celei de la femeia negravidă (82). Maximul concentrațiilor plasmatice s-a realizat în 1—2 ore. Nivelul mediu al concentrațiilor serice a fost mai mic decît la lotul martor. Timpul de înjumătățire biologică a fost de 5,7 respectiv 7,7 după cele două mărimi ale dozelor utilizate. Regimul de administrare a dozelor pentru tratarea infecțiilor cu bacterii anaerobe, la femeia gravidă, poate fi același ca și la femeia negravidă.

12. FARMACOCINETICA METRONIDAZOLULUI LA NOU-NĂSCUȚI

Studiul farmacocineticii metronidazolului la un lot de copii la care perioada gestației a fost diferită, între 28—40 săptămîni, a arătat că timpul de înjumătățire biologică este legat invers de durata gestației, variind între 22,5—109 ore (83). Hidroxilarea hepatică a metronidazolului nu s-a

Scanned with OKEN Scanner

evidențiat la copii cu o gestație mai mică de 35 de săptămîni. Se propune o doză de 15 mg/kg intravenos ca doză inițială, care asigură nivele terapeutice pentru 48 ore la noul născut înainte de termen. Apoi, o doză de 7,5 mg/kg/12 ore este propusă pentru prima săptămînă de viață.

CONCLUZII

Farmacocinetica metronidazolului este liniară în domeniul dozelor terapeutice și îl situează în rîndul substanțelor medicamentoase cu timp de înjumătățire biologică lung, de aproximativ 7 ore. Întrucît indicele terapeutic este mare, este avantajoasă utilizarea unor regimuri de administrare repetată a dozelor. Eficiența terapeutică în infecții cu germeni anaerobi este asigurată de realizarea unor concentrații superioară concentrației minime inhibitorii față de germenii sensibili. Există însă variații ale parametrilor farmacocinetici în cazul prematurilor, a insuficienței renale, hepatice și a hemodializei. Biodisponibilitatea metronidazolului este influențată de calea de administrare, tipul formei farmaceutice și modul formulării medicamentelor. Interacțiunile farmacocinetice nu sînt semnificative clinic. Concentrațiile terapeutice se pot obține utilizînd un mod de administrare care ține seama de parametrii farmacocinetici și biofarmaceutici. În afara căii intravenoase, calea orală sau rectală reprezintă căi de alternativă pentru administrarea metronidazolului în infecții cu germeni anaerobi.

Bibliografie

1. MC GILL M. I., BLANK M .D. — *Am J. Obstet. Gynec., 83,* 1 280—1 283, 1962.
2. PETERSON W. F., HANSEN F. W., STAUCH J. E., RYDER C. D. — *Am. J. Obstet. Gynec., 87,* 472—478, 1966.
3. POWELL S. J. — *Med. Today, 3,* 48—53, 1969.
4. * * * *Anon. Med. Lett, 21,* 89—90, 1979.
5. KHAN A. K., MUAZZAM M. G. — *East Pakistan Med. J., 8,* 18—20, 1964.
6. FELIX H., OURYOUX C. — *Presse med., 26,* 1 321, 1962.
7. WRIGHT S. G., TOMKINS A. M., RIDLEY D. S. — Gut, *18,* 343—350, 1977.
8. * * * ANON. *Brit. Med.* J., 2, 347—348, 1974.
9. SHINN D. L. S. — *Lancet, 1,* 1 191, 1962.
10. GLENWRIGHT H. D., SIDAWAY D. A. — *Brit. Dent. J., 121,* 174—177, 1966.
11. WILSON R. L., CRAMP W. A., INGS B. M. J. — *Int. J. Radiat. Biol., 26,* 577, 1974.
12. CHAMPAN J. D. — *N. Engl. J. Med., 301,* 1 429—1 432, 1979.
13. INGHAM H. R., RICH G. E. și colab. — *J. Antimicrob. Chemother., 1,* 235, 1975.
14. WILLS A. T., FERGUSON I. R. și colab. — *Br. Med. J., 1,* 318—321, 1976.
15. WILLIS A. T., FERGUSON I. R. și colab. — *J. Antimicrob. Chemother., 1,* 393, 1975.
16. BROGDEN R. N., HEEL R. C. și colab. — *Drugs, 16,* 387—417, 1978.
17. GOLDMAN P. — *N. Engl. J. Med., 303,* 1 212—1 218, 1980.
18. FINEGOLD S. M., MC FADZEAN J. A., ROWE F. J. C. (Eds.) — Metronidazole Proceedings of the International Metronidazole Conference, Montreal Canada, May 26—28, 1976. Princeton, Excerpta Medica, 1977.
19. PHILLIPS I., COLLIER J. (Eds.) — Metronidazole, London, Academic Press, 1979 (Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series, Nr. 18).
20. MÜLLER M. — *Surgery, 93,* 165—171, 1983.
21. LINDMARK D. G., MÜLLER M. — *Antimicrob. Agents Chemother., 10,* 476, 1976.
22. INGS R. M. J., MC FADZEAN J. A., ORMEROD W. E. — *Biochem. Pharmacol., 23,* 1 421—1 429, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

23. LA RUSSO N. F., TOMASZ M. și colab. — *Mol. Pharmacol., 13,* 872—882, 1977.
24. KNIGHT R. C. și colab. — *Biochem. Pharmacol., 27,* 2 089—2 093, 1978.
25. KOCH R. L., GOLDMAN P. — *J. Pharmacol, Exp. Ther., 208,* 406—410, 1979.
26. KOCH R. L., CHRYSTAL E. J. T. și colab. — *Biochem. Pharmacol., 28,* 3 611, 1979.
27. STAMBAUGH J. E., FEO L. G., MANTHEI R. W. — *J. Pharm. Exp. Ther., 161,* 373, 1968.
28. ROE F. J. C. — *Surgery, 93,* 158—164, 1983.
29. KANE P. O. — *J. Polarographie Soc., 7,* 58—62, 1961.
30. BROOKS M. A. și colab. — *J. Pharm. Sci., 65,* 112—114, 1976.
31. URTASUN R. C., CHAPMAN J. D. și colab. — *Radiology,* 117, 129—133, 1975.
32. WELLING P. G., MONRO A. M. — *Arzneim. Forsch., 22,* 2 128—2 132, 1972.
33. LEVISON M. E. — *Antimicrob. Agents Chemother., 5,* 466—468, 1974.
34. RALPH E. D. și colab. — *Antimicrob. Agents. Chemother., 6,* 691—696, 1974.
35. RALPH E. D., KIRBY M. M. — *J. Inject. Dis., 132,* 587—591, 1975.
36. SPECK W. T., STEIN A. B., ROSENKRANTZ H. S. — *Antimicrob. Agents Chemother., 9,* 260—261, 1976.
37. BERGEN T. ARNOLD E. — *Chemotherapy, 26,* 231—241, 1980.
38. MIDHA K. K., MC GILVERAY I. J., COOPER J. K. — *J. Chromatogr., 87,* 491, 1973.
39. WOOD N. F. — *J. Pharm. Sci., 64,* 1 048, 1975.
40. GULAID A., HOUGHTON G. W. și colab. — *Brit. J. Clin. Pharmacol., 6,* 430, 1978.
41. MARQUES R. A. și colab. — *J. Chromatogr., 141,* 562, 1974.
42. NACHBAUR J., JOLY H. — *J. Chromatogr., 145,* 325, 1978.
43. WHEELER L. A. și colab. — *Arzneim. Forsch., 22,* 2 128—2 132, 1972.
44. WORKMAN P. și colab. — *J. Chromatogr., 145,* 507, 1978.
45. BUTTAR H. S. — *J. Toxicol. Environ Hlth., 9,* 305—316, 1982.
46. MC FADZEAN J. A. — *Med. Today, 3,* 10—12, 1969.
47. WOODCOCK K. R. și colab. — *Brit. J. Vener. Dis., 48,* 65, 1972.
48. WOOD B. A., MONRO A. M. — *Brit. Vener. Dis., 51,* 51—55, 1975.
49. TAYLOR J. A. și colab. — *Antimicrob. Agents Chemother.,* 267—270, 1969.
50. RALPH E. D., CLARKE J. T. și colab. — ibidem, *6,* 691—696, 1976.
51. SCHWARTZ D. E. și colab. — *Chemotherapy, 22,* 19—29, 1976.
52. HOUGHTON G. W. și colab. — *Antimicrob. Chemother., 5,* 621—623, 1979.
53. HOUGHTON G. W. și colab. — *Br. J. Clin. Pharmacol., 8,* 337—341, 1979.
54. MC. GILVERAY I. J. și colab. — *Int. J. Clin. Pharmacol., 16,* 110—115, 1978.
55. DAVIES A. H. — *Brit. J. Vener. Dis., 43,* 197—200, 1967.
55 a. LEUCUȚA S. E., POP R. D., CARDAN E., SURCEL V., GRASU ANGELA, BALOESCU C. — Biodisponibilitatea metronidazolului din comprimate orale administrate la subiecți umani, Comunicare Ses. șt. ICSMCF, București, mai 1984.
55 b. LEUCUȚA S. E., POP R. D. — Influența formulării asupra disponibilității *in vitro* a metronidazolului (*Farmacia,* spre publicare).
56. BERGAN T., BJERKE P. E. M., FAUSA O. — *Chemotherapy, 27,* 233, 1981.
57. WILLIS A. T., FIDDIAN R. V. — *Surgery, 93,* 174, 1983.
58. TEMPLETON R. — în : Metronidazole Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montreal, 1976 (Finegold S. M. ed.), *Excerpta Medica,* 28—49, 1977.
59. HOUGHTON G. W. și colab — în : Metronidazole : Royal Society of Medicine International Congress, Series Nr. 18 (Phillips I., Collier J., eds.), Academic Press, London, 1979.
59 a. LEUCUȚA S. E., POP R. D., POLINICENCU MARIA, TĂMAȘ STELIANA, CARDAN E., SURCEL V., POLINICENCU C. și colab. — Dosar O.S.I.M., nr. 113 462/1984.
59 b. LEUCUȚA S. E. POP R. D., CARDAN E., SURCEL V. — Metronidazole bioavailability from rectal dosage forms administered to men F.I.P. Congress, Budapest, 1984.
60. PEREYRA A. J., LAUSING J. D. — *Obstet. Gynecol., 24,* 499—508, 1964.
61. PERJU A., ANTONIU L., GRUJA N. în : Rezumatele Primului Simpozion de Biofarmacie și Farmacocinetică, Cluj-Napoca, iunie, 1982, p. 37.
61 a. LEUCUȚA S. E., POP R. D., CARDAN E., SURCEL V. — Comparative bioavailability of metronidazole from oral and vaginal tablets : II-nd Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Salamanca, Spain, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

62. VIDEAU D. — *Pathol. Biol., 20,* 625—630, 1972.
63. AMON I., AMON K. și colab. — *Eur. J. Clin. Pharmac., 24,* 113—119, 1983.
64. AMON K., AMON I., MÜLLER H. — Proceedings VII Int. Congress Chemotherapy, Prague, 1971, vol. 1, p. 113.
65. GEORGE R. H., BINT A. J. — *J. Antimicrob. Chemother., 2,* 101, 1975.
66. SMITH D. B. J., WELLINGHAM J. — *Brit. Med., 1,* 1 074, 1976.
67. SANVORDEKER D. R., CHIEN Y. W., LIN T. K., LAMBERT H. J. — *J. Pharm. Sci., 64,* 1 797—1 803, 1975.
68. LYKKEGAARD N. M., JUSTESEN T. — *Scana. J. Gastroenterol., Iz,* 1 003, 1977.
69. ROOD J. P. COLLIER J. — în : Metronidazole (Phillips I., Collier J., Eds.). Academic Press, London, 1979, p. 45—47.
70. ELDER M. G., KANE J. L. — în : Metronidazole (Phillips I., Collier J., Eds.). Academic Press, London, 1979, p. 55—58.
71. INGE R. M. J., LAW G. L., PARNELL E. W. — *Biochem. Pharmac., 15,* 515, 1966.
72. ANDRE L. J., PIERI F., ABED L. — *Méd. Trop., 28,* 483, 1968.
73. WILLIAMS R. T. — *Toxicol. Appl. Pharmacol., 23,* 769—781, 1972.
74. SCHELINE R. R. — *Pharmacol. Rev., 25,* 451—523, 1973.
75. LINDKARK D. G., MÜLLER M. — *Protozool, 21,* 436, 1974.
76. GJERLOFF C., ARNOLD E. — *Acta Pharmacol. Toxicol., 51,* 132—135, 1982.
77. HOUGHTON G. W., THORNE P. S. și colab. — în : Metronidazole (Phillips I., Collier J., Eds.), Academic Press, London, 1979.
78. FINEGOLD S. M., SUTTER V. L. — în : Host Resistance to Commensal Bacteria (T. Mac Phee. Ed.), Churchill-Livingston, London, 1972, p. 275—297.
78 a. LEUCUȚA S. E., POP R. D., POLINICENCU MARIA, TĂMAȘ STELIANA, CARDAN E., SURCEL V., POLINICENCU C. și colab. — Dosar O.S.I.M., 113 461/1984.
78 b. POP R. D., LEUCUȚA S. E., CARDAN E. — Farmacocinetica metronidazolului administrat la subiecți umani în doză unică și doze repetate intravenos. (Farmacia, spre publicare).
79. * * * A. PH. A. — Evaluations of Drug Interactions, 2-nd ed., American Pharmaceutical Association, Washington, 1976, p. 158.
80. KREEFT J. H., OGILVIE R. I., DUFRESNE L. R. — *Surgery, 93,* 149—153, 1983.
81. RABIN H. R., URTASUN R. C. și colab. — *Cancer Treat.,* Rep., *64,* 1 087, 1980.
82. AMON I., AMON K., FRAUKE G., MOHR C. — *Chemotherapy, 27,* 73, 1981.
83. JAGER R. E. și colab. — *J. Ped., 100,* 651—654, 1982.
84. LEUCUȚA S. E., POP R. D. — Farmacocinetica, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

Obținerea și caracterizarea fizico-chimică a unui extract fluid standardizat din *Geranium macrorrhizum L.*

Viorica Hodișan, Engletina Pelegrino

Geranium Macrorrhizum L. (Fam. Geraniaceae) cu denumirea populară — priboi — este o specie răspîndită atît în flora spontană, prin locurile pietroase, pe calcare, din regiunea montană pînă în cea subalpină, cît și în culturi (17).

Este o plantă ierboasă, perenă, cu rizom bine dezvoltat cu frunzele mari, palmat-partite, lung peţiolate și cu flori violacee. Partea aeriană este prevăzută cu numeroși peri tectori și secretori, aceștia din urmă conținînd un ulei volatil ce imprimă plantei un miros caracteristic, persistent (17).

Datorită cerurilor și uleiului volatil conținut în părțile aeriene, amintind de cel al trandafirului, priboiul este folosit în unele țări în industria parfumurilor și în cosmetică (3, 10, 15). De altfel, numeroase studii botanice, genetice, farmacognostice fac obiectul unor publicații străine care prezintă totodată aspecte ale utilizării priboiului în terapie și cosmetică (3, 10, 11, 13, 15).

În țara noastră, *Geranium macrorrhizum* este utilizat de medicina populară atît în afecțiuni ale tubului digestiv datorită proprietăților sale astringente și antihemoragice, sub formă de extracte alcoolice, cît și în diabet (4, 5).

În lucrări anterioare am prezentat rezultatele cercetărilor noastre privind aspectele farmacognostice calitative și cantitative ale unora dintre componenții chimici ai speciei care crește în flora spontană a României : ulei volatil, substanțe flavonoidice, leucoantociani, taninuri, derivați fenil propanici de tip acid cafeic. De asemenea, am efectuat cercetări microbiologice și am studiat acțiunea farmacodinamică a extractelor obținute din părțile aeriene și subterane ale priboiului (1, 6—8).

Pe baza acestor cercetări, în scopul valorificării plantei, Trustul Plafar furnizează două sortimente de produse vegetale uscate : *Geranii macrorrhizi rhizoma* și *Geranii macrorrhizi herba*.

Scanned with OKEN Scanner

În această lucrare prezentăm tehnologia de obținere a unui extract fluid standardizat din rizomul de priboi precum și metodologia de control analitic al produsului farmaceutic realizat.

Acest extract este utilizat ca produs intermediar la obținerea unor preparate farmaceutice și cosmetice, între care, soluția de uz extern — Aftogeranil — eficientă în tratamentul stomatitelor de diferite etiologii (9).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Extractul l-am obținut din rizom uscat de *Geranium macrorrhizum*, pulverizat la gradul de finețe al sitei IV și alcool etilic 60°, prin tehnica percolării simple (16).

Proprietățile organoleptice, condițiile de puritate, conținutul în alcool, reziduul la evaporare le-am determinat conform prevederilor Farmacopeei Române Ed. a IX-a și ale Normelor de calitate ale extractelor vegetale.

Rezultatele obținute pe mai multe șarje ne-au condus la stabilirea parametrilor de calitate specifici. (Tabelul I).

Tabelul I

Parametri de calitate ai Extractului fluid de Geranium macrorrhizum L.

Caracteristici	Condiții de admisibilitate
Aspect	Lichid limpede
Culoare	Roșie-brună
Miros	Caracteristic, plăcut
Gust	Astringent, aromat
Condiții de puritate	
— metale grele % g/g max.	0,01
— fier % g/g max.	0,01
Conținut în alcool % g/g	minimum 30
Reziduu prin evaporare % g/g	minimum 14
Conținut în tanin exprimat în pirogalol % g/g	2,00—2,50

Pentru identificarea taninurilor, principii active predominante în rizomul de priboi, am utilizat reacțiile clasice, specifice (14).

Reacțiile de identificare stabilite sînt următoarele :

a) 0,20 ml extract fluid se diluează la 50 ml cu apă într-un balon cotat ; 5 ml soluție, la tratare cu 2—3 picături de clorură ferică 3% se colorează în verde-măsliniu ce trece în brun.

b) 0,50 ml extract fluid se tratează cu 2 ml acid acetic 10% și 1 ml acetat de plumb 10%, se formează un precipitat brun-deschis.

c) 1,00 ml extract fluid se tratează cu 10 ml apă, 1 ml acid clorhidric concentrat, 2 ml aldehidă formică 40% și se încălzește la fierbere, sub reflux, timp de 30 minute. După răcire, amestecul se filtrează prin vată. La 10 ml filtrat se adaugă 1 ml alaun feriamoniacal 1% și, fără agitare 2,5 g acetat de sodiu. În partea inferioară a vasului, în apropierea acetatului de sodiu, apare o colorație albastră-violetă.

Determinarea conținutului în tanin exprimat în pirogalol al extractului, este o metodă fotocolorimetrică, bazată pe reacția de culoare a polifenolilor cu reactivul Folin ca și pe proprietatea taninurilor de a reacționa cu pulbere de piele.

Reactivi utilizați :

— reactivi Folin (F.R. IX)

Scanned with OKEN Scanner

— pulbere de piele standardizată (Merck)
— pirogalol
— carbonat de sodiu ($Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$) soluție 50% în apă

Tehnica de lucru constă în patru etape :

1. *Prepararea probei de analizat*

0,5000 g extract fluid se diluează cu apă la 250 ml, într-un balon cotat (soluția A)

5 ml soluție A se diluează cu apă într-un balon cotat de 25 ml (soluția B).

2. *Determinarea totalului polifenolic*

La 2,0 ml soluție B se adaugă 1 ml reactiv Folin și se completează la 20,0 ml cu soluție de carbonat de sodiu. După 120 secunde de la adăugarea soluției de carbonat de sodiu, se măsoară intensitatea coloratiei albastre la $\lambda = 750$ nm față de apă ca martor (E_1).

3. *Determinarea polifenolilor netanoizi.*

La 10,0 ml soluție B se adaugă 0,10 g pulbere de piele standardizată, se agită 30 minute și apoi se filtrează.

La 2,0 ml filtrat se adaugă 1 ml reactiv Folin și se completează la 20,0 ml cu soluție de carbonat de sodiu. După 120 secunde se măsoară intensitatea coloratiei albastre la $\lambda = 750$ nm față de apă (E_2).

4. *Stabilirea curbei etalon de pirogalol*

0,0500 g pirogalol proaspăt sublimat se dizolvă în 100 ml apă la balon cotat (soluția a). Din această soluție se iau 5 ml și se completează cu apă la balon cotat de 100 ml (soluția b).

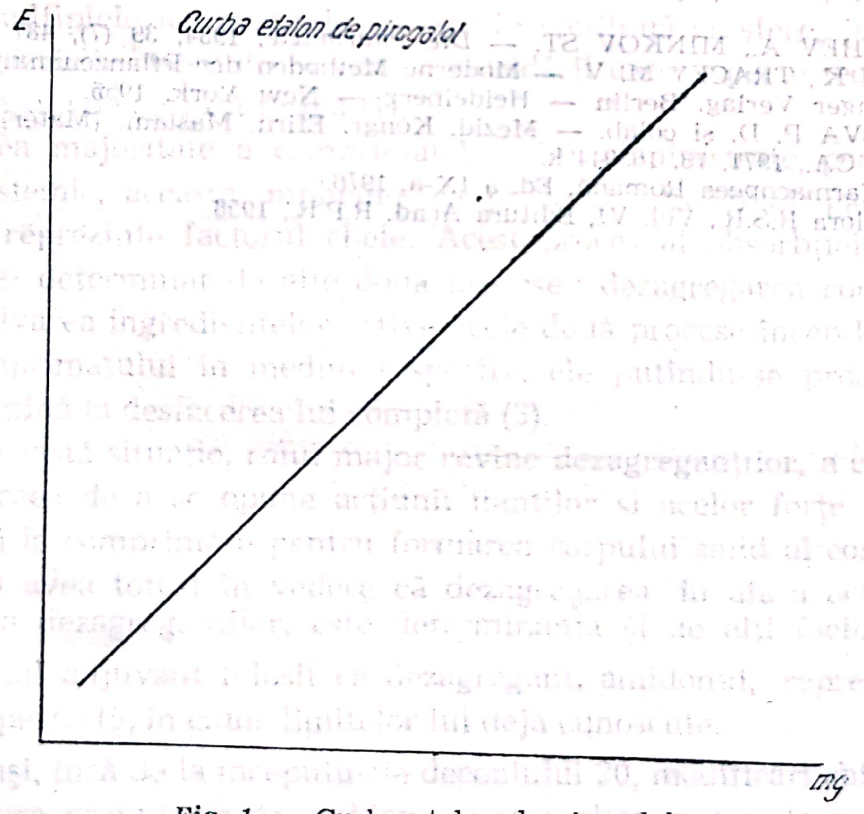


Fig. 1. — Curba etalon de pirogalol.

La 0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml soluție b se adaugă cîte 1 ml reactiv Folin și soluție de carbonat de sodiu pînă la 20 ml. După 120 secunde de la adăugarea soluției de carbonat de sodiu, se citesc extincțiile la $\lambda = 750$ nm față de apă și se trasează curba etalon (Fig. nr. 1).

Scanned with OKEN Scanner

Formula de calcul

$$\text{Tanin exprimat în pirogalol } \%g/g = \frac{100 \times 25 \times 25 \times a}{g}$$

a = cantitatea în grame de pirogalol de pe curba etalon, corespunzătoare extincției $E = E_1 - E_2$.

g = cantitatea de extract fluid luat în lucru, exprimat în grame

Prin această metodă, am pus în evidență în extractul fluid de *Geranium macrorrhizum L.*, o contitate de tanin exprimată în pirogalol, de 2,50% g/g.

Bibliografie

1. ARUSTEI VIORICA, HODIȘAN VIORICA, POP S., ARAMA O. — *Clujul medical*, 1983, 56 (3), 273.
2. BATE-SMITH E. C. — Phytochemistry, 1981, 20, 211.
3. BÉZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. — Plantes médicinales des régions tempérées, Maloine S. A. Editeur 1980.
4. BORZA AL. — Dicționar etnobotanic, Ed. Acad. R.S.R., 1963.
5. GRINTESCU GH. P. — Tratat de botanică farmaceutică, Buc., 1923.
6. HODIȘAN VIORICA — Contribuții botanice, Cluj-Napoca, 1982, 113.
7. HODIȘAN VIORICA, POPESCU H. — *Clujul medical*, 1982, 55, (4), 316.
8. HODIȘAN VIORICA, HINTZ ILDIKO CANTANICIU — *Stomatologie*, 1984, 31 (3), 1973.
9. HODIȘAN VIORICA, POPESCU H. — Brevet O.S.I.M. 82 747/1983.
10. HOPPE H. A. — Drogenkunde Bd. I., 8 Auflage, W de G, 1975.
11. LOON J. CHR. — *Botany*, 1984, 87 (3), 263, 279.
12. LAZA A., RACZ G. — Plante medicinale și aromatice, Ed. Ceres, București, 1975.
13. MINTCHEV A., MINKOV ST. — *Die Pharmazie*, 1984, 39 (7), 487.
14. PAECH K., TRACEY M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, Bd. III, Springer Verlag. Berlin — Heidelberg — New York, 1955.
15. TROLEVA P. D. și colab. — Mezid. Kongr. Efirn. Maslam. (Mater) 4-th, 1968; conf. CA., 1971, 78, 163944 k.
16. * * * Farmacopeea Română, Ed. a IX-a, 1976.
17. * * * Flora R.S.R., Vol. VI, Editura Acad. R.P.R., 1958.

Scanned with OKEN Scanner

Dezagreganți moderni pentru comprimate

Polyplasdone XL

Irina Enăchescu, Natalia Rădulescu, Constanța Iliescu, Sultana Niță, V. Crăciun

Poziția dominantă ocupată de comprimate, forma farmaceutică dozată cea mai frecvent folosită în lume și a căror popularitate determinată de multiplele lor avantaje — este în continuă creștere, justifică pe deplin cercetările orientate în vedera elucidării unor aspecte teoretice sau practice legate de această formă (1).

Marea majoritate a comprimatelor sînt administrate pentru efectul lor sistemic, aceasta implicînd ca procesul absorbției gastro-intestinale să reprezinte factorul cheie. Acest proces al absorbției este însă precedat și determinat de alte două procese : dezagregarea comprimatului și dizolvarea ingredientelor active ; cele două procese încep la introducerea comprimatului în mediul respectiv, ele putîndu-se produce chiar simultan, pînă la desfacerea lui completă (3).

În această situație, rolul major revine dezagreganților, a căror funcție este aceea de a se opune acțiunii lianților și acelor forțe fizice care acționează la comprimare pentru formarea corpului solid al comprimatului. Se va avea totuși în vedere că dezagregarea, în afara acțiunii propriu-zise a dezagreganților, este determinantă și de alți factori.

Primul adjuvant folosit ca dezagregant, amidonul, reprezintă încă o alegere perfectă, în ciuda limitelor lui deja cunoscute.

Totuși, încă de la începuturile deceniului 20, modificări chimice efectuate asupra granulelor de amidon, ca și a altor materiale naturale sau sintetice, au condus la o nouă generație de agenți dezagreganți pentru comprimate, care atentează la îndelungata supremație a amidonului ca atare (2).

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările inițiate în vederea obținerii de noi dezagreganți au dus în ultimii ani la descoperiri interesante, noii agenți dezagreganți — așa numiții superdezagreganți, — putînd fi clasificați în trei grupe importante :

— amidonuri modificate, cunoscute chimic, precum carboximetil amidon sau sodic amidon glicolat, disponibil sub denumiri comerciale de *Primojel* și *Enplotab*.

— polivinilpirolidonă reticulată *(cross-linked PVP)* cunoscută ca *Polyplasdone XL*.

— celuloză modificată *(cross-linked Na-CMC)* sub denumirile comerciale de *Ac-Di-Sol, CLD-celuloză* și *Nymcel*, care se pare că va furniza industriei farmaceutice cel mai bun agent dezagregant, de cînd în urmă cu aproape 10 ani a fost introdus amidonul.

Cele prezentate mai sus reprezintă date de literatură, însă preocuparea pentru obținerea și utilizarea de noi dezagreganți este întîlnită foarte frecvent în literatură, dovedind pe deplin înțelegerea importanței ei.

Industria noastră de medicamente utilizează, pentru comprimate, un număr destul de redus de dezagreganți.

ICCF-ul a obținu o mostră de *Polyplasdone*, unul dintre dezagreganții moderni și despre care apar date de peste 10 ani. Preocuparea acestei mostre a fost făcută în intenția utilizării ei practice, efective, pentru unele produse noi.

Homopolimer al N-vinil-pirolidonei, *Polyplasdona* se obține din aceasta, sub influența unui catalizator special. Se prezintă sub forma unei pulberi albe, cu curgere liberă, puternic hidrofilă deși insolubilă în apă datorită G.M. mari și structurii reticulate.

Supusă anumitor teste, comparativ cu unii dintre cei mai noi dezagreganți, *Polyplasdona* a dovedit :

— capacitate de hidratare și de sorbție a umidității mai mare cu 50% față de propria greutate (4).

— capacitatea de gonflare, comparabilă cu *Ac-Di-Sol* și *Primojel* fără a produce creșterea vîscozității mediului înconjurător, factor deosebit de important.

— densitate volumetrică redusă, ceea ce acționează ca o condiție pozitivă pentru distribuția ei în interiorul matricei tabletei.

— arie largă a suprafeței specifice reprezentînd numeroasele locuri de atracție a apei pe suprafața sa.

Dintre acești patru parametri fizici, considerați utili și eficace pentru materialele utilizate ca dezagreganți, cei mai importanți ar fi sorbția maximă a umidității și capacitatea de hidratare, fără gelificare (5).

Rezultatul utilizării ei practice, conform datelor de literatură, arată că *Polyplasdona* ar fi un dezagregant excelent, lipsit de toxicitate. Mecanismul acțiunii ei ar fi un efect capilar, însoțit de unul suplimentar de

Scanned with OKEN Scanner

gonflare. Concentrația în care se utilizează ar fi de 2—10% având și proprietăți liante la comprimatele obținute prin granulare umedă.

În cadrul laboratorului de galenică ICCF primele tatonări de utilizare a *Polyplasdonei* s-au făcut asupra comprimatelor de Al-Aspirina, intenționate de la început a fi realizate cu un timp de dezagregare cît mai redus, în ideea unui contact cît mai redus al comprimatului, ca atare, cu mucoasa g.i. ; dar și în ideea asigurării unei absorbții cît mai rapide, deziderat la care concură și forma fizică sub care se prezintă substanța respectivă, în special densitatea ei volumetrică redusă. În acest fel, Al-Aspirina, această pulbere amorfă, insolubilă și hidrofobă, ușoară și voluminoasă, realizează o mai mare suprafață de contact cu mucoasa intestinală, favorizîndu-i absorbția.

Era deci necesară utilizarea unui dezagregant eficace și dintre dezagreganții folosiți, cele mai bune rezultate s-au obținut cu *Polyplasdone XL*, folosit extragranular, în concentrație de 4%. Rezultatele sînt spectaculoase, nu numai pentru că timpul de dezagregare este foarte redus, sub 1′, ci și pentru modul cum se produce însăși dezagregarea : la introducerea comprimatului în apă, acesta începe să se gonfleze, își mărește vizibil volumul și se desface imediat.

Polyplasdona s-a dovedit deosebit de oportună ca dezagregant și la utilizarea într-un alt caz, acela al unor comprimate vaginale cu colagen, la care s-a devedit, de fapt, soluția unică pentru asigurarea unui timp de dezagregare cît mai redus.

În acest caz, dificultatea ivită de la început și care era previzibilă, era tocmai aceea a asigurării unui timp de dezagregare cît mai redus. Dificultatea era previzibilă întrucît se știe că structura spațială a moleculelor proteice, cum este și cazul colagenului se pretează foarte bine la comprimare ; atît de bine, încît prezența lui nici nu mai face necesară introducerea unui liant.

În schimb, dezagregarea comprimatelor respective reprezintă o problemă, ea urmînd să se efectueze printr-un sistem care să poată învinge niște forțe puternice de legătură.

În acest caz, concentrația de *Polyplasdone XL* a fost de 5 și 10%, iar încercările s-au făcut atît prin folosirea lui ca atare, la pudrare, cît și după o prealabilă granulare, în amestec cu lactoza. Cele mai bune rezultate, atît în privința aspectului comprimatului, cît și al dezagregării (2—3 min.) s-au obținut în cazul al doilea. În această situație *Polyplasdona* s-a dovedit net superioară altor dezagreganți, ca și altor încercări tehnologice de îmbunătățire a dezagregării.

În concluzie, atît pe baza datelor de literatură care apreciază unanim proprietățile *Polyplasdonei XL*, cît și a rezultatelor deja obținute în cadrul laboratorului *Galenică ICCF*, ele urmînd a fi extinse, putem considera că utilizarea acestui dezagregant ar reprezenta o necesitate reală, întrucît, în orice caz, rolul amidonului ca atare este contestat.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. LACHMAN L. — The theory and practice of ind. pharmacy Lea Febiger, N.Y. (1970).
2. SHANGRAW și colab. — *Pharm. Technology*, 1980.
3. K. G. NELSON, WANG L. Y. — *J. Pharm. Sci.*, 66, 175, 8, 1977.
4. S. S. KORNBLUM, STOOPAK S. B. — *J. Pharm. Sci.*, 62, 43, 1973.
5. CARLA CARAMELLA — *Acta Pharm. Technol.*, 30 (2), 132, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

Impactul toxinelor cu organismele vii aflatoxinele—micotoxine cu potențial toxic extrem

Silvia Chereches

După cum reiese din definiția lui Wallhäusser (24), toxinele se deosebesc de toxicele obișnuite prin două caracteristici esențiale : natura lor — toxinele fiind produse de organismele vii (produșii de metabolism ai acestora) și doza extrem de redusă prin care își exercită toxicitatea.

Anumiți indivizi din biotipurile existente (vegetal, animal, microbiologic) produc toxine cu efecte speciale asupra unor plante, animale, microorganisme și a omului.

Toxinele — fie ele fitotoxine, zootoxine, bacteriotoxine sau micotoxine — cu acțiune asupra organismelor animale se caracterizează printr-o specificitate remarcabilă a toxicității, atît în ceea ce privește speciile vizate, cît și căile de administrare.

DL_{50} sau DL_{100}, pentru o anume specie animală, reprezintă caracteristica esențială a toxinelor.

Fitotoxinele și zootoxinele prezintă interes în domeniul toxicologiei, pe cînd bacteriotoxinele și micotoxinele, în acelea ale microbiologiei și antibioterapiei, în acest ultim domeniu fiind speculată capacitatea toxică a unor toxine bacteriene față de anumite microorganisme patogene (13).

Printre fitotoxine sînt adesea citate aconitina, colchicina, curara, digitoxina, fizostigmina, nicotina, picrotoxina, stricnina, și altele, care au intrat în domeniul terapiei umane și veterinare prin efectele lor speciale asupra anumitor sisteme ale organismului, dar și ricina, crotina, fasina — toxalbumine în general termolabile din semințele de *Ricinus communis*, *Croton tiglium*, respectiv *Phaseolus vulgaris* care prezintă importanță numai pentru toxicologie. În această ordine de idei se poate preciza că, dacă uleiul de ricin nu este toxic, întrucît nu conține ricină, semințele de ricin sînt mortale pentru adult în doză de 20 boabe, iar cele de fasole (la fierbere 15 minute fasina este distrusă) în doză de 5—6 boabe, în schimb

Scanned with OKEN Scanner

uleiul de croton doza letală pentru adult este de 15—20 picături. La copil, moartea poate surveni la doze de 5 ori mai mici (13).

Printre zootoxine, pe primul loc stau veninurile șerpilor.

Micotoxinele sînt produse de ciupercile talofite (muscarina, amanitina, ergotoxina, ergotamina) sau microscopice (aflatoxinele, patulina, islandicina, aspertoxina, luteoskirina, rubratoxina etc.).

Este cunoscut, că pericolul pentru om și animale al proliferării microorganismelor patogene — bacterii, fungi și virusuri —, ca și al celor saprofite potențial patogene, este deosebit de mare, acestea, provocînd infecții cu o simptomatologie precisă, specifică fiecărui agent în parte, cît și prin substanțele lor de metabolism ceea ce a dus la conceptul numit „capacitate de toxigeneză", care aparține în primul rînd bacteriilor. Toxinele constituie factorii unici sau principali de patogenitate (în infecția difterică, tetanică, botulinică) sau completează tabloul clinic infecțios prin mecanisme specifice (8).

Toxinele produse de bacterii — bacteriotoxinele —, sînt de două feluri : endotoxine și exotoxine.

Endotoxinele sînt substanțe ce derivă din corpul microbian — anume din peretele celular, unde se găsesc în proporție de 90%, fiind eliberate în mediul extern odată cu distrugerea celulei bacteriene prin autoliză sau prin alte acțiuni fizice, chimice sau biologice.

Sub aspect chimic, sînt complexe macromoleculare (greutate moleculară 1—10 milioane) termostabile, lipopolizaharidice de structură micelară, ce conțin pe lîngă alte zaharuri și glucozamină (5, 17). Sînt rezistente la acțiunea substanțelor proteolitice, nu induc formarea de anticorpi neutralizanți și nu pot fi transformate în anatoxine (4, 5, 17, 28).

Asupra organismelor superioare endotoxinele manifestă toxicitate moderată (doze de sute de micrograme) și nespecifică. Dozele letale produc șocul endotoxic, ceea ce se manifestă prin febră, frisoane, somnolență, inapetență, tulburări respiratorii, dereglarea metabolismului glucidic, diaree, leucopenie, paralizie și moarte la aproximativ 24 ore de la administrarea dozei letale. (4, 5, 28). Printre endotoxine a fost definit pyrexalul.

S-a constatat că endotoxinele acționează pe toate cele trei tipuri de celule ale sistemului imunitar — ale timusului, măduvei osoase și macrofagilor (17).

Din grupa endotoxinelor fac parte și pirogenele bacteriene, substanțe care produc prin administrare parenterală la om sau la anumite animale de experiență ridicarea temperaturii corporale într-un timp limitat. Ca și endotoxinele, pirogenele, aparțin germenilor gramnegativi — Pseudomonade, Salmonellae, și Escherichia coli (24). Se cunoaște la ora actuală și capacitatea unor virusuri de a produce substanțe pirogene (24).

Exotoxinele sînt produșii de excreție ai bacteriilor, au structură polipeptidică și greutate moleculară variabilă, sînt termolabile (se inactivează la peste 60°C), puternic imunogene, conducînd la formarea de anticorpi neutralizanți (antitoxine). Tratate cu formol dau anatoxinele, care se folosesc în vaccinări (4, 5, 8, 28).

Exotoxinele sînt extrem de toxice — în cantitate de ordinul 10^{-6} dintr-un gram. Se găsesc în concentrații mari în mediul de multiplicare al bacteriilor gramnegative, cît și grampozitive. Dintre exotoxinele produse de bacteriile grampozitive sînt exotoxina difterică, tetanică, botulinică (A, B, D), stafilococică, streptococică, etc. Dintre cele ale germenilor gram-

Scanned with OKEN Scanner

negativi : *Yersinia pestis, Shigella disenteriae, Bordetella pertusis* (agentul patogen al tusei convulsive), *Pseudomonas aeruginosa* și altele.

În cadrul exotoxinelor sînt incluse enterotoxinele produse de : *Vibrio cholerae, Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter aerogenes, Proteus, Yersinia enetrolitica, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus cereus. Clostridium perfringens tip A, Staphylococcus aureus.* Enterotoxinele au un rol esențial în declanșarea diareelor asociate toxiinfecțiilor alimentare, holerei și enteritei (5, 8).

Toxicitatea microorganismelor este, comparativ cu aceea a fitotoxinelor și zootoxinelor, în vîrful piramidei.

Comparînd doza letală la șoarece a toxinelor cunoscute se constată această superioritate a toxinelor bacteriene. Anume, dacă pentru fitotoxine și zootoxine aceasta este cuprinsă între 0,05—10 mg/kg, pentru toxinele bacteriene doza letală este de ordinul 10^{-5} μg (24). 1 mg toxină botulinică poate omorî 1 200 tone cobai sau 2 milioane șoareci. Pentru om, doza letală pentru toxina pură este 1 γ. Este ușor de înțeles că, în conformitate cu calculele lui van Heyningen, numai cîteva kilograme din această toxină sînt suficiente pentru a omorî întreaga populație a globului (23, 28).

Impurificarea alimentelor, medicamentelor, cosmeticelor cu germeni patogeni sau potențial patogeni prezintă aspecte, atît medicale, cît și economice, acestea referindu-se la posibilitățile de îmbolnăvire prin respectivele produse, dar și la conservabilitatea acestora.

Sub aspect medical, impurificarea microbiologică a produselor alimentare și farmaceutice poate lua proporții dramatice acolo unde nu se depistează prin control microbiologic eventuala prezență a germenilor patogeni. Pericolul transmiterii bolilor infecțioase pe această cale este la fel de mare și pentru animale. De aceea în ultimele decenii s-a acordat o atenție deosebită studiilor în acest domeniu și s-au emis o serie de reglementări pe plan mondial, care ne pun în siguranță în fața atacului bacterian ori fungic.

Se acordă o atenție deosebită purității microbiene, care poate fi exprimată prin limitarea numărului de germeni, absența unor germeni specifici sau a anumitor toxine. În privința toxinelor trebuie să se aibă în vedere stabilitatea acestora față de căldură (sterilizarea medicamentelor, prepararea alimentelor) și față de conservanții chimici.

După toxinele botulinice pot fi clasate micotoxinele. Cele mai de temut în ceea ce privește impurificarea alimentelor, atît a celor de uz uman, cît și a celor de uz veterinar, fiind cele produse de speciile *Aspergilus* și *Penicillium*.

Studiate foarte mult și în timpul din urmă, dar mai ales în ultimele decenii, astăzi pot fi evidențiate din cele peste 100 000 de specii cunoscute, aproximativ 80 de tipuri de ciuperci microscopice formatoare de toxine (2, 24, 25).

Aflatoxinele, toxine fungice deosebit de periculoase pentru organismele superioare au intrat în discuție în jurul anilor '60 (1, 22), iar studiile ce au urmat în deceniile 6—7 au încercat să elucideze o parte din aspectele ce privesc structura acestora, proprietățile, patogenitatea, factorii ce influențează producerea lor de către fungi, localizarea pe diverse substraturi. Cunoașterea lor a fost necesară pentru prevenirea micotoxi-

Scanned with OKEN Scanner

cozelor prin produse alimentare sau medicamentoase, dar și pentru obținerea toxinelor în stare pură necesară cercetărilor de mare amploare inițiate.

În general se cunoaște că majoritatea speciilor formatoare de toxine aparține clasei *Deuteromycetae*. Variabilitatea și selectivitatea producerii metaboliților toxici este foarte mare în cadrul acestei clase și diferă foarte mult de la o tulpină la alta în cadrul aceleiași specii (2).

A urmat apoi descoperirea altor specii producătoare de micotoxine. Micotoxinele descoperite au fost clasificate în micotoxine cu toxicitate înaltă, medie și scăzută. Printre cele cu grad înalt de toxicitate se citează : aflatoxinele, patulina, luteoskirina, fusariogenina, islanditoxina, rubratoxina, citreoviridina, maltorizina, nidulotoxina și altele. Printre cele cu toxicitate scăzută se citează : griseofulvina, acidul kojic, acidul oxalic, acidul fusarinic, fumagilinia, viridina, etc.

Aproape toate sînt toxice hepatice și prezintă potențial carcinogen foarte mare. Majoritatea micotoxinelor produc ciroză hepatică, nefropatii, tulburări ale organelor hematopoetice, ale sistemului nervos central. Pot avea efect estrogen, cu mărirea uterului și a glandelor mamare. Pot produce tulburări ale dezvoltării și fotosensibilizare. Se cunoscu neurotoxine care produc paralizii urmate de moarte. În domeniul dermatologiei, s-a considerat în ultima vreme în mod ipotetic *Porphyria cutanea tarda* ca fiind o tulburare aditivă hepatică produsă de micotoxine. De asemenea, fotosensibilizarea animalelor sub forma așa numitei eczeme faciale, se pare că este datorată tulburărilor hepatice produse de micotoxine (2).

Braun (2) susține că toxicozele de natură alimentară, alături de lipsa proteinelor, joacă în anumite zone al globului, un rol esențial în procentul înalt de morbiditate și mortalitate prin cancer hepatic.

Chiar și în țările cu o industrie alimentară dezvoltată, în cazul în care nu se iau măsuri drastice de control și de asigurare a conservabilității produselor, dezvoltarea fungilor producători de toxine poate fi foarte frecventă, mai ales în condițiile marii agriculturi, aceștia apărînd pe cereale, mazăre, fasole, cafea, fulgi de ovăz, în lapte, în preparate din lapte, în miere, pe carne, organe, pește și produsele realizate din acestea — cîrnați, salamuri, conserve, etc. (2, 12).

Cele mai studiate micotoxine sînt aflatoxinele și patulina produse de specii de *Aspergillus* și *Penicillium*. Se pot adăuga rubratoxina, micotoxină produsă de *Penicillium rubrum*, cu efect carcinogen de asemenea crescut, griseofulvina, produsă de *Penicillium griseofulvin*, care datorită unei toxicități reduse a intrat în domeniul antibioterapiei, precum și multe altele studiate în ultimii ani.

Stabilindu-se efectele hepatocarcinogene deosebit de grave — mai ales la pătrunderea în organism pe o durată îndelungată — aflatoxinele sînt considerate la ora actuală cele mai periculoase micotoxine, atît pentru om, cît și pentru animale.

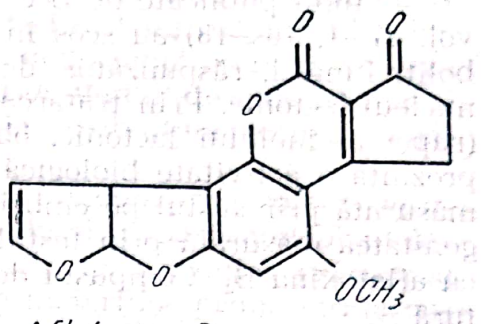
Studii recente au pus în evidență 17 specii de *Asperigillus* și 4 de *Penicillium* producătoare de aflatoxine. Pînă în prezent au fost izolate din punct de vedere chimic 8 tipuri de aflatoxine. Dintre cele 8 tipuri au fost identificate 6 ca fiind difurocumarine (tip lactonic), anume aflatoxinele B_1, B_2, G_1, G_2, M_1, M_2.

Scanned with OKEN Scanner

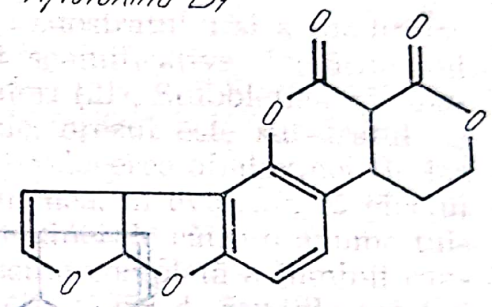
Aflatoxinele B_1, G_1, M_1, au următoarea structură (fig. 1) (2, 20, 24).

Aflatoxinele B au toxicitate dublă față de aflatoxinele G (19). Compușii nesaturați (B_1, G_1, M_1) sînt aproximativ de 4—5 ori mai toxici comparativ cu derivații lor dihidro (B_2, G_2, M_2) (26).

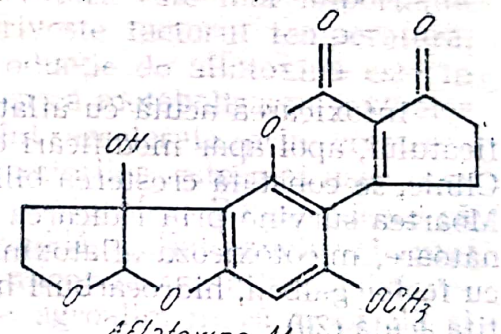
Reprezentantul cel mai important și cel mai toxic al acestui grup de micotoxine — aflatoxina B_1 — a fost intens studiat sub aspectul proprietăților fizico-chimice, al toxicității, al mecanismului de acțiune.



Aflatoxina B_1



Aflatoxina G_1



Aflatoxina M_1

Fig. 1

Aflatoxina B_1, care se găsește de obicei în amestec cu ceilalți metaboliți fungici, este o substanță fluorescentă de culoare albastră (B — de la blau, albastru, iar G de la grün, verde). Se topește cu descompunere la 268°C. Este practic insolubilă în apă și eter de petrol, solubilă în cloroform, benzol, etanol. Poate fi extrasă din substrat cu metanol sau amestec acetană — hexan — apă în proporție 50 : 48 : 1,5. Aflatoxina B_1 este stabilă la încălzire pînă la 250°C. Nu este înlăturată din alimente prin prelucrare la cald sau autoclavare (4 ore la 120°C sub presiune și umiditate) și nici prin tratarea cu substanțe chimice sau radiații. Poate fi determinată din substrat prin cromatografie în strat subțire sau prin fluorodensitometrie (18, 22, 24).

Aflatoxina B_1 este compusul cu cea mai înaltă toxicitate din grupul micotoxinelor cunoscute pînă în prezent. Aparține grupului de substanțe puternic carcinogene. Într-un studiu comparativ pe animale s-a stabilit că pentru producerea tumorilor hepatice sînt necesare 10 μg/zi aflatoxină B_1, 750 μg/zi dimetilnitrozamină și 900 μg/zi colorant galben pentru unt (2). Dacă se dau timp mai îndelungat la om sau animale cantități reduse de aflatoxine B_1 apare carcinom hepatic sau sarcom al căilor biliare.

Sensibilitatea este dependentă de specie. DL_{50} la păstrăv este 0,5 mg/kg greutate corporală, la șobolan 5 mg, la șoarece 50 mg. Doza letală pentru om este cuprinsă între 1—10 mg/kg. Mai sensibili sînt în special copiii.

Studiindu-se modul de acțiune al aflatoxinei B_1, s-a constatat că aceasta intervine în schimbul de substanțe la nivelul ficatului. În ficat ea se transformă într-un epoxid, care reacționează cu macromoleculele celulare, legîndu-se de A.D.N. covalent. Pentru elucidarea modului de acțiune al aflatoxinei B_1 s-au făcut nenumărate investigații privind relația alterări biochimice celulare-efect toxic.

Aflatoxina B_1 produce o inhibiție a polimerazelor A.D.N. și A.R.N. urmată de o marcată inhibare a sintezei acidului dezoxiribonucleic și a

Scanned with OKEN Scanner

acidului ribonucleic. Alterarea aceasta a metabolismului A.R.N. produce și o tulburare în sinteza proteinelor la nivelul ficatului (1, 20, 24, 27). Din ceea ce se cunoaște la ora actuală se pare că inhibarea sintezei de A.R.N. are loc în nucleul celular (27).

Studii publicate de Lee și colaboratori în 1981 (Experiența — 1981, vol. 37, 1, 16—18) au scos în evidență faptul că în cazul acestor metaboliți fungici, răspunzător de toxicitate și mutagenitate este, de fapt, nucleul lactonic. Prin tratarea aflatoxinei B_1 cu amoniac are loc clivajul (ruperea) inelului lactonic, obținîndu-se un compus nefluorescent, care prezintă o activitate biologică mult scăzută. Toxicitatea acestui compus, măsurată prin testul pe embrion de pui este redusă de 18 ori, iar mutagenitatea măsurată prin testul Ames este de 450 ori redusă, comparativ cu aflatoxina B_1. Compusul denumit aflatoxina D_1 are următoarea structură :

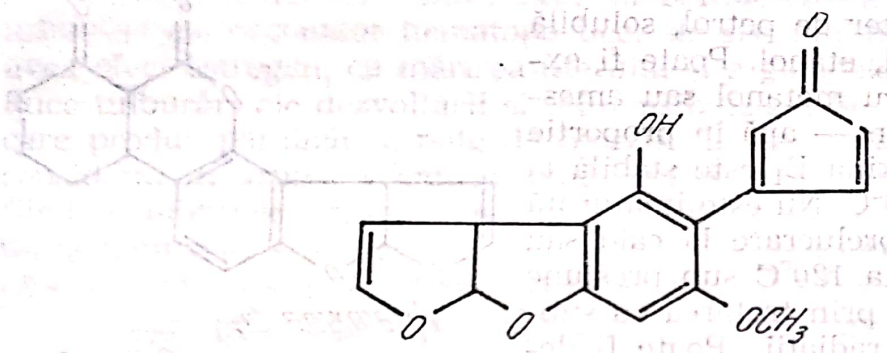


Fig. 2

Intoxicarea acută cu aflatoxină B_1 produce o degenerare grăsoasă a ficatului, apoi apar modificări cirotice pînă la tulburări hepatice mortale. Clinic, se constată creșterea bilirubinei, transaminazei și fierului sanguin. Moartea survine prin ridicarea amoniemiei. Dat fiind simptomele asemănătoare, micotoxicoza aflatoxinică B_1 poate fi confundată cu intoxicațiile cu fosfor galben, hidrocarburi halogenate, compușii de arsen sau cu hepatita acută (20).

Produsă de specii de *Aspergillus* (mai ales *A. flavus* și *A. parasiticum)* și *Penicillium,* fungi omniprezenți, aflatoxina B_1 poate apare în oricare aliment pe care acestea se dezvoltă, în concentrații de cca 5 μg/kg, iar în zonele cu climă caldă și umedă pot ajunge la 100—1000 μg/kg produs alimentar sau furajer.

Preponderente pe acest substrat sînt, însă aflatoxinele M, a căror denumire M derivă de la „milk" lapte. Din nutreturile impurificate poate ajunge în lapte, în brînzeturi. Nu s-au găsit totuși aflatoxine în brînzeturile preparate cu specii de *Penicillium camembert, roquefort* (2, 20).

Producerea aflatoxinelor de către fungi este puternic influențată de substrat. Deși fungii producători de aflatoxine se pot dezvolta și pe produsele animaliere, totuși randamentul pe acest gen de substrat este mai mic în comparație cu produsele vegetale, în special cerealele, ceea ce reprezintă un pericol serios de transmitere prin produsele de mare consum provenind din acestea, — pîinea, mălaiul, fulgii de ovăz, toate cerealele măcinate, apoi, orezul, fasolea, mazărea, cafeaua, etc. (20, 25)

Unul din studiile efectuate la noi (6) privind controlul aflatoxinelor în grîul însilozat a concluzionat, că datorită operațiilor de curățire și spă-

Scanned with OKEN Scanner

lare (preliminarii morăritului) aplicate în prezent, riscul prezenței aflatoxinelor în grîu este lipsit de importanță sanitară.

Un alt studiu (15) subliniază că pentru a menține cît mai joasă contaminarea diferitelor produse cu mucegaiuri toxigene un rol esențial îl joacă distrugerea dăunătorilor (insectele), care contribuie la răspîndirea sporilor de mucegai pe produsele depozitate sau distrug coaja semințelor favorizînd dezvoltarea mucegaiurilor. O mare importanță o are și recoltarea la timp a produselor cerealiere în condiții de umiditate minimă și depozitarea în locuri corespunzătoare, ferite de posibilitatea contaminării cu spori de mucegaiuri.

Am citat aceste concluzii ale unui studiu efectuat pe produse agroalimentare, dat fiind importanța acestor aspecte și în domeniul plantelor medicinale utilizate în terapie sau în industria farmaceutică precum și posibilitățile de contaminare cu fungi, atît de materiilor prime farmaceutice, cît și a celor condiționate.

Pentru a scoate în evidență importanța substratului și a condițiilor de mediu în producerea de aflatoxine sînt semnificative lucrările lui A. Z. Joffe și Lisker (9), Shotwell și colaboratori (21), Stubblefield și colaboratori (22). S-a precizat că dintre cereale, orezul este substratul pe care se obține randamentul cel mai mare în producerea aflatoxinei B_1, iar grîul pentru aflatoxina G_1. S-a scos, de asemenea, în evidență că efectul luminii a fost dăunător asupra formării aflatoxinei de către o anume tulpină de *Aspergillus flavus* în timp ce în absența completă a luminii cantitatea de micotixină a crescut de 5 ori la 24°C și pH 4. Studiile privind factorii favorizanți au demonstrat că temperatura este mai importantă decît condițiile de umiditate. În ceea ce privește factorul temperatură, Harry Schroeder (19) emite concluzia că producție de aflatoxină este în funcție de rata de dezvoltare a mucegaiului și că metabolizarea toxinelor crește rapid cînd activitățile metabolice sînt accelerate prin creșterea temperaturii. Aflatoxina G după precizările autorilor, este mai ușor produsă decît aflatoxina B de către fungusul producător. Reiese ideea, că existînd o corelație certă între producerea rapidă a aflatoxinelor și creșterea temperaturii în domenii de 20—35°C micotoxicoza aflatoxinică reprezintă o problemă, mai ales, în producția agroalimentară tropicală și subtropicală.

În ceea ce ne privește, dat fiind limitele destul de largi de temperatură, cunoașterea acestor date poate însemna un semnal de prudență în prevenirea toxicozelor, a micotoxicozelor prin produse agroalimentare și farmaceutice.

Burmeister și colaboratorii (3) au studiat sensibilitatea unor microorganisme față de aflatoxine. Au fost testate 329 microorganisme, Din acestea au fost inhibate 30 bacterii, 34 fungi, 4 alge, 1 protozoar, specii de *Bacillus, Clostridium și Streptomyces,* cînd s-a încorporat în substratul de dezvoltare 30 μg/ml aflatoxină brută (35% aflatoxină pură). O tulpină de *Bacillus brevis* și 2 de *Bacillus magaterium* au fost mai sensibile la aflatoxină, fiind inhibate la doze de 10 și 15 μg/ml.

Bhattacharya și colaboratorii *(Carcinogenesis* 1984, 5, 1359-62) au testat 42 compuși din variate grupe chimice pentru capacitatea lor de a suprima legarea aflatoxinei B_1 de A.D.N.

Se sugerează că retinoizii, riboflavina, riboflavin 5′ — fosfatul, Ca^{+2}, 7, 8 benzoflavonele disulfiramul (Antabus), fenotiazinele și altele ar putea inhiba activitatea carcinogenetică a aflatoxinei B_1.

Scanned with OKEN Scanner

Intr-o lucrare a lui Idziak și colaboratorii (7), s-a cercetat posibilitatea de inhibare a producției de aflatoxină de către *Asperigillus flavus* prin *Streptococcus lactis*. Este vorba de un compus inhibitor extracelular, cu greutate moleculară mică (sub 500) — fosfoglicolipid — ce are o structură de inel aromatic. Acesta, de fapt, nu inhibă compusul produs de *A. flavus*, ci previne formarea inelului biofuran, inelul ciclopentanon sau structura metoxi a aflatoxinei B_1. Sînt interesante aceste aspecte care scot în evidență nivelul de ultimă oră al studiilor cu privire la biosinteza aflatoxinei, ai unor precursori ai acestora.

Studiul pe plan mondial al tuturor aspectelor ce privesc aflatoxinele se desfășoară în momentul de față cu intensitate deosebită, fiind vorba de compuși cu risc mare asupra sănătății organismelor superioare, a omului, dar și a animalelor (16).

O altă micotoxină cunoscută pînă în prezent ca avînd potențial toxic mare este patulina.

Chimic, patulina, denumită și clavacin, este o pironă. Este produsă de specii de *Penicillium*, dar și de alte specii *Aspergillus clavatus, Byssochlamis nivea)*. Fungii producători de patulina se pot dezvolta pe fructe, în special pe mere, sucuri de fructe, produse lactate, făină, pîine, amidon și produsele derivate (2, 24).

Ca și aflatoxinele, patulina este un produs de metabolism al fungilor — o endotoxină cetotoxică (asemeni toxinelor botulinică A, B, D, tetanică și difterică) (24). Este, de asemenea termostabilă, deci nu poate fi distrusă în alimente prin procedeele termice sau prin sterilizare. Este carcinogenă, în special față de mamifere. A dovedit acțiune antibiotică asupra bacteriilor și fungilor, dar pînă în prezent nu și-a găsit utilizare în domeniul antibio-terapiei din cauza înaltei sale toxicități (2, 24).

Blank, Just și colaboratorii acestora au izolat în *Trichophyton meguinii* o lactonă — xanthomeguina. Alții metaboliți fungali — lactone și acizi hidroxi s-au mai găsit și în alte specii de Trichophyton. Este posibilă o legătură a acestora cu eventuală carcinogeneză pentru faptul că și aflatoxinele sînt de asemenea lactone.

Studiile s-au extins și asupra altor specii de fungi — *Candida albicans, Candida parapsilosis, Scopulariopsis brevicantes, Epidermophyton floccosum, Microsporum* și *Trichophyton*. Extracte obținute din culturile acestora au produs la șoarece sarcom la locul de injectare și o creștere a frecvenței leucemiei și a tumorilor pulmonare. Compușii neidentificați, s-a stabilit că nu sînt nici aflatoxine, nici hidrocarburi policiclice. Rezultatele sugerează necesitatea unor studii epidemiologice, care să elucideze natura și toxicitatea compușilor produși de respectivii fungi, mai ales că, *C. parapsilosis* și *C. Albicans* dau frecvent infecții la om.

Pentru evitarea pericolului toxinelor, atît bacteriene, cît și fungice, asupra organismelor umane și animale este necesară, alături de limitarea numărului de germeni în produsele alimentare și farmaceutice, și determinarea toxinelor și micotoxinelor, acolo unde se cunoaște posibilitatea dezvoltării germenilor producători ai acestora. În ultimul timp unele țări (R.F.G. din 1977) (24) au legiferat limitarea conținutului în aflatoxine în alimente, anume aflatoxine totale maximum 10 ppb (părți la bilion), iar pentru aflatoxina B_1 5 ppb.

Scanned with OKEN Scanner

CONCLUZII

Problematica toxinelor microbiene și a micotoxinelor ca și aceea a toxicozelor și micotoxicozelor nu este încă definitiv conturată.

Nu se cunosc absolut toate aspectele deosebit de complexe ale acestor concepte.

Puritatea microbiană și fungică a produselor alimentare (și farmaceutice) exprimată prin numărul de germeni, prin lipsa germenilor specifici (patogeni) și absența anumitor toxine trebuie urmărită riguros pentru fiecare produs. În plus, trebuie luate toate măsurile de prevenire a contaminării cu microbi și mucegaiuri a tuturor materiilor prime destinate producției alimentare și farmaceutice și a produselor finite.

Trebuie acordată o atenție deosebită condițiilor de păstrare a acestora pentru a se evita crearea condițiilor optime dezvoltării anumitor specii patogene, potențial patogene și producătoare de toxine. Aici se vor avea în vedere și toxinele produse de *Bacillus cereus* și *Bacillus subtilis* în anumite condiții, care chiar în limite de 10^6—10^8/g produs devin periculoase sub acest aspect.

Problema aflatoxinelor și a micotoxinelor cu potențial toxic mare nu trebuie, totuși, să fie o problemă de panică, deoarece nu toate speciile de mucegaiuri produc micotoxine, așa cum nu toate tulpinile de *Aspergillus flavus* produc aflatoxine. Așadar, nu toți fungii, după cum nu toate tulpinile unei specii sînt apte de a produce toxine.

Totuși, trebuie bine cunoscute posibilitățile și condițiile în care mucegaiurile ca saprofiți ubicuitari pot deveni producători facultativi de toxine. Nu trebuie scăpată din vedere enorma variabilitate și capacitatea selectivă de adaptare a acestor organisme inferioare, ceeea ce face ca mereu să fie așteptați noi produși secundari de schimb, ca și noi toxine (2).

Cu toate progresele actuale ale bacteriologiei cunoștințele actuale în ceea ce privește fungii sînt lacunare. Se aprecia în urmă cu un deceniu și jumătate că în domeniul micotoxinelor și micotoxicozelor nivelul este cam acela al microbiologiei din secolul XIX.

Astfel, de pildă, dacă este bine stabilit că majoritatea fungilor în zonele tropicale și subtropicale cu temperatură și umiditate înaltă sînt puternic producătoare de toxine, se cunoaște în același timp și faptul că așa numitele „ciuperci criofile" se pot multiplica și produc metaboliți toxici la temperaturi scăzute — de la +5°C pînă la —10°C.

Se pune problema, totodată — și aici interesul mare aparține micologiei medicale — dacă unii reprezentanți ai fungilor cunoscuți ca infecțioși pentru om — speciile *Aspergillus, Penicillium, Alternaria, Scopulariopsis* — (care dau numitele aspergiloame, aspergiloze, onicomicoze) nu pot produce în anumite condiții toxine chiar în interiorul organismului uman, care devine substrat de dezvoltare pentru acestea, cu manifestarea unui tablou clinic specific toxicozei elaborate.

La probleme deosebit de complexe ale acestui domeniu mult studiat în ultimul timp, dar încă neelucidat definitiv, se poate adăuga o descoperire recentă — fitoalexinele, care în realitate sînt înțelese ca răspunsul imunitar al anumitor plante la infecțiile cu fungi.

În problema elucidării tuturor aspectelor ce privesc dezvoltarea mucegaiurilor pe diverse substraturi, micozele la om și la animale, studierea micotoxinelor și micotoxicozele, se cere o cooperare între microbiologi,

Scanned with OKEN Scanner

fitopatologi, medici veterinari, chimiști, igeniști pentru industria alimentară, medici umani și chiar și alții specialiști, dat fiind implicațiile deosebite în alimentația și sănătatea umană și veterinară.

Problema poate fi privită și sub aspect economic, dacă se apreciază că mucegaiurile toxigene pot degrada cantități mari de cereale, produse agroalimentare, plante medicinale, alimente sau medicamente.

Bibliografie

1. BLANK F., CHIN C., JUST G., MERANZE D. E., SHIMKIN M. B., WIEDER R. — Carcinogens from fungi pathogenic for man, Cancer Ressearch., 1968, 28, pag. 2 276—2 281.
2. BRAUN W. — Neuere Erkenntnisse zu den Mykotoxinosen. — Das deutsche Gesundheitewsen, 1973, nr. 49, pag. 2 305—2 309.
3. BURMEISTER H. B., HESSELTINE C. W. — The sensitivity of microorganism to aflatoxina — *Applies microbiology*, 1966, nr. 4, 14, pag. 403—404.
4. COLLEE J. C. — Angewandte medizinische Microbiologie — Akademie-Verlag — Berlin 1980.
5. DUCA E., DUCA M., FORTUNESCU G. — Microbiologia medicală, Ed. didactică și pedagogică, București 1973, pag. 197.
6. GALEA V., BORA B. — Analiza aflatoxinelor din grîul însilozat, *Igiena*, 1976, nr. 3, pag. 207—209.
7. IDZIAK B. S., Coalier-Aschah Y. Streptococcus lactis inhibition of Aflatoxin production by Aspergillus flavus, în Procedings of the 12-th international IUNE-ICFMH Symposium — Editor I. Kiss, T. Déak, K. Incze, 1983, pag. 281—283.
8. IVANOF A., CIUPA, SASCĂ C., VANCEA D. — Microbiologia, Edit. didactică și pedagogică, 1982.
9. JAFFE A. Z., LISKER N. — Effects of light, temperature and ph-value on aflatoxin production in vitro — Applied microbiology, 1969, 18, nr. 3., pag. 517—518. Aflatoxin B_1.
10. JU F. L. — Mechanism of inhibition of rat hepatic nuclear RNA — synthesis — *J. Biol. Chem.*, 1977, 252, pag. 3 245—3 251. Citat de SEEGER R., GÜNTHER H., SURZBURG N. — *Deutsche Apoth. Ztg.*, 1983, 123, nr. 32, pag. 118.
11. NĂSTASĂ V. — Actualități privind unii adjuvanți alimentari și farmaceutici precum și implicațiile medico-sanitare ale acestora. Lucrare prezentată la Consfătuirea de farmacie de la Slănic-Moldova 7—9 octombrie 1963.
12. NEUMANN H. G. — Karcinogene in ded Nahrung in Krnährung and Umwelt — eine Bestanda aufnahme — *K. Schreuer.* I. Eckert. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, Citat de SEEGER R., NEUMANN H. G. — Aflatoxin B_1 — *Deutsche Apoth. Ztg.*, 1983, nr. 32, pag. 1 534.
13. POPA I. — Toxicologie, Edit. Medicală, București, 1978.
14. Possible effects of aflatoxin consumption by men, Editorial, Food *Cosmet. Toxicol.*, 1976, 14 pag. 151—152, Citat de SEEGER R., NEUMANN H. G. *Deutsche Apoth, Ztg.*, 1983, nr. 32, pag. 1 534.
15. PREDA N., GOBOR M. — Condiții de dezvoltare a mucegaiurilor toxice în produsele agroalimentare, *Igiena Buc.*, 1976, nr. 3, pag. 235—241.
16. ROBENS Y. F. — Health risk and regulatory aspects of aflatoxina. — Vet. Hum. Toxicol., 1980, 22 : 264—266. Citat de Intern. Pharm. Abstr., 16 septem. 1983, vol. 20, nr. 19.
17. ROSENSTREICH D. L., GLODE M. L., HESSELTINE C. W. — Action of endotoxin on Lymphoid cells — The Journal of infections diseases, 1977, suppl. aug., vol. 36.
18. SCHLATTER CH., POIGER H. — Gesundheitsgefährdung durch Aflatoxine. Eigenverlag Institut für Toxicologie der ETH und der Universität, Zürich, 1978. Citat SEEGER R., NEUMANN H. G. — Aflatoxin B_1 — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1983, nr. 32, pag. 1 532.
19. SCHCEEDER H. W., HEIN H. JR. — Aflatoxina : Production of the toxins : *in vitro* in relation to temperature. — Applied Microbiol., 1967, vol. 15, nr. 2, pag. 441—445.

Scanned with OKEN Scanner

20. SEEGER R., NEUMANN H. G. — Aflatoxin B_1 — *Deutsch Apotheker Zeitung*, 1983, nr. 32, pag. 1 534.
21. SHOTWELL O. L., HESSELTINE C. W., STUBBLEFIELD R. D., SORENSEN N. G. — Production of aflatoxin on rice — Applied microbiol., 1966, nr. 4, 14, 403—404.
22. STUBBLEFIELD R. D., SHOTWELL O. L., HESSELTINE C. W., SMITH M. L., HALL H. H. — Production of aflatoxin on wheat and cats. Measurement with a recording Densitometer. — Applied Microbiol., 1967, 15, 1, pag. 186—190.
23. WALLHÄUSSER K. H. — Die Aufgaben der mikrobiologischen Pharma — Qualitätskontrolle, Pharmazeutische Industrie, 1970, 32, 4a, pag. 230—235.
24. WALLHÄUSSER K. H. — Sterilisation — Desinfection — Konservierung, Ed. II-a Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, pag. 438—444.
25. WILDFÜNR G. — Medizinische Mikrobiologie, Imunologie und Epidemiologie, VEB. Georg Thieme Leipzig, 1976 ,vol. I, II. III, IV.
26. WOGAN G. N. (Ed) — Mycotoxins in Foodstuffs. The MIT. Press, Cambridge, Masschusetts, U.S.A., 1966. Citat de SEEGER R., NEUMANN H. G., Aflatoxin B_1 — *Deutesch Apotheker Zeitung*, 1983, pag. 1 534.
27. WOGAN N. G. — Biochemical response to aflatoxins *Cancer Ressearch*, 1968, 28, pag. 2 283—2 287.
28. ZARNEA G. — Microbiologie generală, Ed. didactică și pedagogică, București, 1970.

PIRITINOL

D.C.I. : Pyritinolum.

Sinonime : Enerbol (Polonia), Encephabol (R.F.G.)

Drajeuri conținînd 0,100 g clorhidrat de piritinol.

Acțiune terapeutică

este un agent neurodinamic, care, printr-un mecanism de reglare metabolică la nivel neuronal, intensifică starea de veghe și ameliorează epuizarea nervoasă a structurilor corticale și subcorticale.

Indicații

tulburări de involuție psihică, în urma unor procese vasculare senile și presenile cu stări confuzionale ; tulburări de circulație și metabolism cerebral, procese vasculare senile și presenile sau stări confuzionale ; encefalopatii etilice în intoxicații ; sechele posttraumatism craniocerebral ; sindrom neurastenic ; tratamentul intermitent al migrenelor ; la copii cu astenie, întîrziere în dezvoltarea psihosomatică, tulburări de comportament, debilitate fizică.

Contraindicații

stări de agitație psihomotorie.

Reacții adverse

foarte rar, iritabilitate, anxietate, tulburări de somn ; acestea din urmă dispar după reducerea dozelor administrate.

Mod de administrare

adulți — de 3 ori pe zi cîte 1 drajeu ; copii mari — 1—2 drajeuri/zi.

Producător

TERAPIA.

Păstrare

ferit de căldură și lumină.

Valabilitate

1 an.

Scanned with OKEN Scanner

Profesorul Ștefan Bogdan, figură reprezentativă din trecutul științei farmaceutice românești

Georgeta Călin, Simona Raicu, Graziella Baicu

Ștefan Bogdan s-a născut la 14 aprilie 1876 la Brașov, fiind unul din cei 11 copii ai lui *Ion Bogdan*. Atmosfera de înaltă emulație intelectuală în care au fost crescuți și educați cei șapte băieți și patru fete transformase casa lui *Ion Bogdan* într-o adevărată „academie de familie". Așa se explică și faptul că cei mai mulți din frații Bogdan au ajuns reputați profesori universitari, istorici, oameni de știință.

După absolvirea liceului din Brașov, *St. Bogdan* urmează cursurile Universității din București, obținînd în anul 1897 diploma de licențiat în farmacie cu „*Magna cum laude*".

Cu începere din martie 1895, student fiind, el activează ca intern al Spitalelor Eforiei din București, apoi, de la 1 septembrie 1895 și pînă în 1899, ca preparator în laboratorul de chimie farmaceutică și ca asistent în laboratorul de chimie medicală de pe lîngă Facultatea de medicină din București.

În 1900 pleacă la Geneva, unde urmează timp de doi ani cursurile Facultății de științe, obținînd de la 21 iunie 1902 diploma de chimist.

Sub conducerea profesorului *Philippe A. Guye*, directorul laboratorului de chimie al universității din Geneva, își pregătește teza de doctorat, intitulată : „Aplicarea metodelor fizico-chimice la analiza lichidelor fiziologice" pe care o susține la 17 ianuarie 1903. Mult apreciat de marele savant elvețian, *St. Bogdan* publică în colaborare cu acesta o serie de lucrări originale, printre care de un deosebit interes sînt cele cu privire la greutatea atomică a azotului. În urma cercetărilor întreprinse, cei doi autori modifică cifra de 14,14, stabilită de profesorul *Stass*, la 14,01, constantă care se menține pînă în zilele noastre.

Încă în 1903, în lucrarea „Importanța metodelor fizico-chimice pentru științele medicale", care a constituit lecția de deschidere a cursului de chimie fizică la Universitatea din Geneva. *St. Bogdan* a atras atenția asupra multiplelor posibilități de aplicare a acestor metode în laboratoarele clinice, în cele de fiziologie, balneologie, igienă etc.

Scanned with OKEN Scanner

Plecînd de la principiile geniale emise de *Ostwald, Van't Hoff* și *Arrhenius, Șt. Bogdan* dezbate rezultatele obținute de o serie de savanți, contemporani cu el : *Koeppe, Pfeffer, de Vriès, Raoult, Dreser, Winter, Mayer* etc., în vederea elucidării fiziologiei organismului uman, pe baza teoriei osmozei. Însuși autorul, bazat pe teoria amintită și folosind metode crioscopice și determinări de conductibilitate electrică, a studiat concentrația moleculară a sîngelui și a urinei aducînd, prin rezultatele obținute, o contribuție originală în acest domeniu. De asemenea, el a subliniat necesitatea completării metodelor de analiză chimică cu metode optice (printre care stabilirea indicelui de refracție), cu determinări de vîscozitate și căldură specifică, în ideea de a se caracteriza cît mai fidel corpurile analizate, astfel încît să se ajungă la „aprecierea matematică a stării fiziologice".

Lucrările sale s-au bucurat de un binemeritat prestigiu științific, *Șt. Bogdan* fiind numit privat-docent al Universității din Geneva și ales membru al Societății de chimie din Paris.

Întors în țară în anul 1904, este numit preparator în Laboratorul de chimie al „Școalei politehnice" din București, unde funcționează pînă în 1911, cînd este confirmat profesor definitiv de fizică și chimie la Școala de conducători de lucrări publice din București.

În 1923, odată cu înființarea Facultății de farmacie din București, este numit conferențiar suplinitor la Catedrele de chimie organică și fizică experimentală ale acestei instituții de învățămînt superior, iar în 1924 este confirmat conferențiar. La 12 octombrie 1934, în urma ședinței speciale a Consiliului profesoral al Facultății de farmacie, compus din profesorii : *I. Vintilescu, N. T. Deleanu, Th. Solacolu, Gh. P. Pamfil* și *Al. Ionescu Matiu, Șt. Bogdan* este ales în unanimitate de voturi profesor titular la Catedra de fizică experimentală aplicată la farmacie, post în care funcționează pînă la 1 mai 1941, data pensionării sale.

De-a lungul întregii sale activități didactice, profesorul *Șt. Bogdan* a promovat principiul potrivit căruia „școala trebuie să facă din elev nu un simplu ascultător de lecții, ci un cercetător, un factor activ al cunoștințelor sale ; nu o asimilare pasivă, ci o cucerire a cunoștințelor prin observări și experimentări personale". Călăuzit de acest principiu, el a reușit să transforme studiul fizicii într-o disciplină importantă pentru pregătirea științifică și practică a farmaciștilor, întemeind în același scop și cel dintîi laborator de fizică experimentală în cadrul Facultății de farmacie din București. A redactat de asemenea cursuri de fizică experimentală și caiete de lucrări practice de fizică pentru studenți, subliniind adeseori că „această știință este tot atît de necesară farmacistului în cunoașterea și definitivarea problemelor chimiei, biologiei, și farmaciei galenice, cum matematicile sînt necesare înțelegerii studiilor filozofice", aducînd prin aceasta o gîndire nouă de avangardă în înțelegerea și aplicarea fenomenelor fizice.

În același timp, activitatea de cercetare științifică, atît cu caracter imediat, cît și de perspectivă, a constituit o preocupare la fel de importantă pentru profesorul *Șt. Bogdan*. Printre studiile sale sînt cele în care a abordat problema purității substanțelor, definind și explicînd noțiunea de „speță și varietate de speță" în chimie și precizînd condițiile de conservare pentru o serie de corpuri pure dependent de influența factorilor exteriori.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, publică numeroase lucrări originale despre compoziția fizică și chimică a atmosferei ; analiza volumetrică a protoxidului de azot și prepararea lui ; determinarea cantitativă a cloroformului din cloral ; folosirea oxidului de plumb în analizele de laborator ; determinarea siliciului în siliciuri metalice ; dispersia eterilor malici ; greutatea atomică a sulfului prin analiza protoxidului de sulf ; spectrul de absorbție în infraroșu al nitrocloroformului ș.a. Printre lucrările sale științifice cu contingențe practice medicale se poate aminti studiul privind aplicarea metodelor fotochimice la analiza lichidelor biologice.

Este preocupat de valorificarea florei medicinale din țara noastră, întreprizînd cercetări referitoare la dozarea acidului filicic din extractul de *Filix mas*, la determinarea cantitativă a principiilor active din opiul românesc și la extragerea morfinei din această plantă. Prin analiza spectrală în infraroșu stabilește structura moleculară a B-carotenului.

Atenția sa s-a îndreptat de asemenea spre rezolvarea unor probleme ale industriei, în care scop a publicat și o serie de lucrări importante pentru furnizarea unor soluții deosebite de utile acestui important sector : „prepararea industrială a acidului sulfuric și clorhidric" ; Cercetări micrometalurgice" ; „Viscozitatea ca mijloc de control al laptelui" etc., iar în domeniul industriei textile : „Higroscopicitatea lînii țigaie" și „Determinarea coeficientului de rezistență și întindere a fibrelor" pentru care și propune un model original de termohidrostat conceput în laboratorul său.

Valoarea celor aproape 50 de lucrări ale profesorului *Șt. Bogdan* l-au făcut cunoscut și apreciat de numeroase foruri științifice din țară și străinătate, iar aplicațiile crioscopiei, viscozimetriei, ale căldurilor specifice etc. în analiza sîngelui și a urinei constituie unele din primele lucrări de acest gen apărute în literatură.

Om de știință de prestigiu internațional, profesorul *Șt. Bogdan* a înțeles, în același timp, să se identifice cu interesele majore ale țării. Parlamentar, ales de nenumărate ori senator și deputat (1919, 1923, 1932), a luat parte la discuția modificării Constituției din 1923, a fost raportor la numeroase legi și la întocmirea bugetelor statului. Participant la majoritatea manifestațiilor cu caracter național în timpul „Memorandului", membru al Legii culturale și al Comitetului național, *Șt. Bogdan* militează alături de *N. Iorga, Take Ionescu, N. Filipescu* și *I. Grădișteanu* pentru reintegrarea Transilvaniei la statul nostru național. De asemenea, l-a secondat pe marele savant *N. Iorga* la întemeierea Universității populare de la Vălenii de Munte.

Pe plan profesional, a fost raportor la Legea pentru înființarea facultății de farmacie independente din București în 1923 și la Legea din 1934 pentru unificarea în Capitală a celor trei facultăți de farmacie din Cluj, Iași și București. De aceea în discursul rostit în ședința Camerei deputaților din 30 martie 1932, profesorul *Șt. Bogdan* a pledat pentru concentrarea învățămîntului farmaceutic în București, susținînd acest punct de vedere cu argumentele de cea mai mare actualitate în acele momente. Astfel, el a arătat, printre altele, că „rolul farmacistului este multiplu. Farmacistul nu mai poate face numai știință, el trebuie să aibă un rol social și are acest rol mai ales farmacistul rural, dar în același timp trebuie să aibă și un rol industrial, căci nu trebuie scăpată din vedere invazia produselor farmaceutice străine, care a luat un avînt extraordinar în ultimul timp și noi ne chinuim tocmai să creștem pe farmaciști din

Scanned with OKEN Scanner

punct de vedere tehnic, astfel ca ei să poată să prepare singuri produsele farmaceutice pe care pînă astăzi le aduceam din străinătate... Învățămîntul farmaceutic trebuie să asigure o multilaterală pregătire a studenților pentru ca sănătatea publică să fie cît mai bine apărată. Tendința noastră trebuie să fie a înființa cît mai multe farmacii rurale și atunci acești farmaciști trebuie să fie cît mai bine pregătiți". Ideea îmbunătățirii ocrotirii sănătății la sate o regăsim și în alocuțiunea rostită la Adunarea deputaților din 15 decembrie 1936.

Pentru strîngerea rîndurilor farmaciștilor români, Șt. Bogdan fondase în 1899, împreună cu *A. Scurtu, Gh. Dumitrescu, N. Panțu* și *M. Zelinschi*, „Asociațiunea generală a corpului farmaceutic din România".

Încununarea întregii sale activități a fost materializată, pe lîngă titlurile științifice obținute, și în numeroasele ordine cu care a fost distins. Meritul sanitar clasa I, Răsplata muncii clasa I, Steaua României în gradul de comandor, Răsplata muncii pentru 25 de ani de activitate, Legiunea de onoare franceză în gradul de ofițer.

Profesorul *Șt. Bogdan* a fost un om de energie inepuizabilă pusă în slujba propășirii statului și a dezvoltării științei românești din care o bună parte s-a răsfrînt asupra învățămîntului farmaceutic, activînd cu o tenacitate și o putere de muncă exemplară, dublate de un simț al modestiei și de o discreție ce i-au caracterizat întreaga existență. S-a stins din viață în 1954.

Bibliografie

1. BOGDAN ȘT. — Legea învățămîntului superior. Reforma învățămîntului farmaceutic. Discurs rostit în ședința Camerei deputaților din 30 III și 2—4 IV 1932, Monitorul oficial și Imprimeriile Statului, București, 1932, 45 p.
2. FĂRȘIROTU Z. ST. și colab. — Semicentenarul Facultății de farmacie din București, 1923—1973, Editura Medicală, București, 1976, 344 p.
3. ILEA TH., GHELERTER I., DUȚESCU B., BERCUȘ C. — Învățămîntul medical și farmaceutic din București. De la începuturi și pînă în prezent. Institutul de medicină și farmacie, 1963, 604 p.
4. LIEB V. — Centralizarea învățămîntului farmaceutic, Cuvîntul farmaciei, 1934, vol. XIII, nr. 5, p. 1—4.
5. SCURTU A. — Profesorul doctor *Ștefan Bogdan*. Gazeta farmaciilor, 1939, vol. V, nr. 47, p. 1 și 3.
6. SOMLEA M. — Facultatea de farmacie în discuția Camerei deputaților, *Buletinul farmaciei al Asociației farmaciștilor din Ardeal și Banat*, Cluj, 1932, vol. X, nr. 7—8, p. 77.

Scanned with OKEN Scanner

Învățămîntul farmaceutic din București de la începuturi și pînă la crearea facultății de farmacie autonome

130 de ani de la organizarea sa

Graziella Baicu

Încercări de înjghebare a unui învățămînt farmaceutic românesc au existat și înainte de organizarea de către *C. Davila,* la Spitalul oștirii de la Mihai Vodă, a Școlii de mică chirurgie.

Astfel, în 1832, Comisiunea însărcinată cu cercetarea școalelor din Muntenia propune să se introducă la Colegiul Sf. Sava cursuri speciale de medicină, cu o catedră de farmacie, botanică și *materia medica*, în anul I.

În 1843, Generalul *P. Kiseleff* aproba, prin Regulamentul pentru spitaluri, inițierea unei instruiri farmaceutice : „Directorul Spițeriei centrale va da în Școala din București învățătură asupra botanicii, materiei doctoricești și meșteșugului spițeresc pentru care i se va plăti leafă".

În 1844, medicul carantinei din Brăila, farmacistul doctor *C. C. Hepites,* adresa stăpînirii propunerea de a organiza un curs de farmacie la Brăila, menit să îmbunătățească prepararea medicamentelor în spitalele militare și civile. El se angaja să instruiască drept farmaciști „un număr de tineri sănătoși, perseverenți, aplicați și cu caracter integru, absolvenți ai mai multor clase secundare și cunoscători ai limbii latine", cărora le asigura, la absolvire, un bagaj suficient de cunoștințe asupra plantelor medicinale, substanțelor minerale, ca și asupra componentelor chimice din apele medicinale (3, 4, 6, 7, 15, 18).

La 13 martie 1853 sosește la București pentru a organiza serviciul sanitar al armatei tînărul absolvent al Facultății de medicină din Paris și al școlilor de farmacie din Nantes și Angers, doctorul *C. Davila*. În mai puțin de 3 ani de zile, *C. Davila* va pune bazele învățămîntului medical și farmaceutic din țara noastră, al cărui act de naștere este semnat la 4 decembrie 1855 de către Domnitorul *Barbu Știrbei*. Școala de mică chirurgie sau de felceri, care ia ființă la Spitalul oștirii de la Mihai Vodă, va înmatricula în primul an de funcționare 50 de elevi care erau obligați, în

afara studiilor de medicină, să facă, prin rotație săptămînală, în grupe de cîte șase, lucrări practice la farmacia spitalului ; de asemenea, să participe la excursii botanice și să ierborizeze. După un stagiu de trei ani de practică în farmacie, elevii lui *Davila* obțineau un atestat ce le dădea dreptul să se prezinte la examenul de asistent în farmacie pe care-l susțineau în fața unei comisii din cadrul Școlii de mică chirurgie. Pe lîngă disciplinele medicale, programa analitică din primii ani de funcționare a Școlii a prevăzut și următoarele cursuri pentru farmaciști : „Botanica medicală și herborizația", condus de farmacistul *F. Pruzinski* ; „Elemente de phisică și chimie", cu *Alexe Marin* ; „*Historia naturala*", cu doctorul *I. Barasch* ș.a. (2, 3, 4, 7, 9, 13, 15, 18).

Anul 1857 marchează o etapă importantă în dezvoltarea învățămîntului medical și farmaceutic din țara noastră. Prin străduințele aceluiași inimos *C. Davila* și cu sprijinul larg al doctorului *N. Kretzulescu*. Școala de chirurgie este înălțată la rangul de învățămînt superior și transformată în Școala națională de medicină și farmacie, după modelul institutelor similare din Franța, avînd misiunea să pregătească ofițeri de sănătate și farmaciști pentru serviciul sanitar al armatei, al spitalelor și al districtelor. Recunoscută în același an de guvernul francez, iar în 1858, de cel italian, noul învățămînt, frecventat de 110 elevi, din care 20 erau farmaciști, conferea absolvenților dreptul de echivalarea diplomelor peste hotare. Printre dascălii care și-au adus contribuția la formarea primelor generații de medici și farmaciști români la Școala națională din București, se pot aminti : *E. Bacaloglu*, pentru chimie, *A. N. Bernath-Landway* — chimie, analiza organică, exerciții de chimie asupra falsificării alimentelor și medicamentelor ; *F. Bruss* — farmacia și tehnica și materia medicală farmaceutică ; *Fr. Gaudy* — *materia medica* și arta de a formula : *C. C. Hepites*, — materia medicală : *U. Hoffmann* — botanică și *A. Trausch* pentru chimie anorganică și organică (2, 3, 7, 9, 13, 15, 17, 18).

După actul unirii Principatelor Române, înfăptuit la 24 ianuarie 1859, învățămîntul medical și farmaceutic din București trăiește o perioadă de plină înflorire. Numeroasele reforme politice, economico-sociale și culturale aplicate în țara noastră își găsesc ecou și în structura învățămîntului medical și farmaceutic. *C. Davila* continuă să joace rolul principal în promovarea și asigurarea măsurilor organizatorice și funcționale din învățămînt în această etapă. Se instituie pentru medici concursul de externat și de internat ; elevii merituoși beneficiază de burse pentru stagii de doctorat în străinătate ; numărul cursanților este în permanentă creștere etc. În 1860 se inaugurează Grădina botanică de la Cotroceni, amenajată după planurile grădinarului statului și profesor al Școlii, *U. Hoffmann*, în cadrul căreia se vor putea rezolva favorabil, pe lîngă instruirea practică a elevilor, și importante probleme de economie națională. „O grădină botanică — arăta *C. Davila* în expunerea de motive prezentată guvernului — este complinirea neapărată a întregului progres al științei medicale"... „Nu este permis ca Țara Românească să fie tributară străinătății pentru produse ce se găsesc în sînul ei din abundență. Flora României poate răspunde în mare măsură trebuințelor medicale. Toate plantele care formează baza terapiei și care se găsesc în Europa se găsesc și în România". În 1862, *C. Davila* înființează la Spitalul militar cel dintîi laborator de chimie pentru analiza substanțelor chimice, a minereurilor și a apelor minerale, a cărei conducere o încredințează doctorului *A. N. Bernath-Lendway*. În cursul aceluiași an se tipărește prima farmacopee națională,

Scanned with OKEN Scanner

eveniment de o deosebită semnificație în dezvoltarea farmaciei românești, deoarece prin prevederile ei s-au reglementat și uniformizat procedeele de preparare a medicamentelor și condițiile de calitate a acestora. Farmacopeea Română, ediția I, operă a farmacistului doctor *C. C. Hepites*, sinteză a cuceririlor științifice în domeniul farmaciei, chimiei, botanicii, medicinei și farmacologiei, impresionează și astăzi prin caracterul său enciclopedic și prin vastul ei conținut.

Necesitatea mereu crescîndă de medici și farmaciști în țara noastră aduce după sine o reorganizare a învățămîntului din București, în 1862. Școala națională de medicină și farmacie se transforma în Școala națională de medicină, avînd cursuri distincte de farmacie cu o durată de cinci ani. În toată această perioadă, neobositul doctor *C. Davila* veghează la propășirea învățămîntului farmaceutic, la ridicarea prestigiului farmaciei românești la nivelul celor din țările cu vechi tradiții. Prin regulamente și circulare el îndeamnă pe farmacist să mențină un contact permanent cu mișcarea științifică de pretutindeni, să-și perfecționeze pregătirea, să fie preocupat de cunoașterea și valorificarea bogatelor resurse naturale din țara noastră. „Domnii spițeri — spunea el — vor fi rugați în mod deosebit să se ocupe de colecțiile de plante și de mineralogie și să cerceteze cu amănunțime toate apele minerale din districte și să facă analizele în diferite anotimpuri" (1, 2, 5, 7, 9, 13, 15, 18).

În 1864, anul marilor reforme ale lui *Al. I. Cuza* și *M. Kogălniceanu*, Domnitorul Principatelor Române emite decretul de înființare a Universității din București, cu patru facultăți distincte. În virtutea acestei reglementări, care se va traduce în fapt abia cinci ani mai tîrziu, Școala națională de medicină se transformă în Facultate de medicină, iar Secția de farmacie, în Școala superioară de farmacie, fiind anexată, la propunerea decanului de atunci, doctorul *Gh. Polizu*, la Facultatea de medicină. Este începutul declinului învățămîntului farmaceutic, proces de dezintegrare care se accentuează an de an, cu tot efortul depus de *C. Davila* și de alți profesori farmaciști, *Fr. Bruss*, *A. Trausch*, de a-l redresa. Durata studiilor se reduce la doi ani ; o serie de discipline de bază în formarea pregătirii viitorului farmacist sînt scoase din programa analitică, iar altele, ca : botanica medicală, zoologia medicală și farmacologia sînt trecute, împreună cu titularii catedrelor la Facultatea de medicină. „Studenții sînt obligați astfel — arăta *C. Davila* — să urmeze cursurile la Facultatea de medicină, care — deși pot fi perfecte pentru studenții în medicină — totuși lasă mult de dorit pentru studenții farmaciști". În timp ce la Facultatea de medicină numărul cadrelor didactice sporea an de an, Școala de farmacie rămăsese în 1885 cu un singur profesor, doctorul *A. Trausch*, care preda, în același timp, chimia organică și anorganică, chimia analitică și farmaceutică și toxicologia (2, 7, 13, 15, 18).

În ultimii ani ai secolului trecut, pe cerul întunecat al învățămîntului farmaceutic se ivesc zorii renașterii sale. Cel ce avea să-i asigure progresul și adevărata-i împlinire, a fost profesorul *St. Minovici*. „Farmacistul — spune Minovici — este *homo scientiarum* ; el trebuie să concentreze în persoana sa cunoștințe temeinice de chimie, fizică, medicină și științe naturale. Pentru aceasta, el are nevoie de o bogată cultură farmaceutică pe care nu și-o poate însuși decît într-un învățămînt bine organizat". ...„Învățămîntul farmaceutic nu se poate reface și reorganiza decît într-o școală proprie, autonomă și independentă de facultățile de medicină și de științe, cu o conducere a sa, cu profesorii săi, cu un con-

Scanned with OKEN Scanner

siliu al său propriu care să coordoneze predarea materiilor de învățămînt, să se ocupe în permanență de instruirea studenților atît în timpul școlii, cît și în timpul stagiului de practică în farmacii". ...„Farmacia nu este o ramură a medicinei... învățămîntul medical se ocupă de boală și bolnavi, iar cel farmaceutic, de medicamente... de aceea elevilor farmaciști trebuie să li se asigure în școală discipline proprii instruirii lor".

În urma stăruințelor depuse, *Șt. Minovici* reușește, în virtutea legii Spiru Haret, să transforme în 1898 Școala superioară de farmacie într-o secție a Facultății de medicină, cu drepturi egale. Condițiile de admitere erau aceleași ca și pentru medicină, candidații trebuind să aibă studii liceale complete. Pe baza legii amintite, apare în 1899 un nou regulament al învățămîntului farmaceutic, care fixează durata studiilor la cinci ani, mărind la trei stagiul de cursuri și de lucrări universitare și reducînd la doi ani pe cel de practică în farmacii. „Este eronată concepția — arăta Minovici — de a considera că stagiul de practică farmaceutică este suficient studentului pentru a învăța toată tehnica farmaceutică, operațiile și mecanismul asociaților de medicamente". În aceste condiții începe organizarea temeinică a laboratoarelor ce devin adevărate nuclee de studii farmaceutice teoretice și practice, printre care se remarcă laboratorul de chimie analitică, amenajat în condiții optime de însuși profesorul *Șt. Minovici*.

În ce privește absolvenții, aceștia obțineau titlul academic de farmacist ; Școala de farmacie fiind recunoscută ca învățămînt superior universitar, cadrelor didactice li se acordau aceleași titluri științifice și drepturi egale de recrutare și promovare cu cele stabilite corpului profesoral din Facultatea de medicină. În 1911, prin reforma învățămîntului superior, reglementată de legea Arion, se înființează doctoratul în farmacie și, odată cu el, este încurajată elaborarea de teze de doctorat originale (1, 2, 7, 13, 15).

Din acest an și pînă în 1923, în lucrări de doctorat confirmă în mod oficial preocupările științifice ale farmaciștilor români. În 1914, farm. *Em. Grozea* susține, sub conducerea profesorului *Șt. Minovici,* prima teză de doctorat în farmacie, intitulată „Cercetări asupra purității aerului ce respirăm în București", lucrare cu caracter de referință prin conținutul datelor și al concluziilor sale, într-un domeniu ce avea să preocupe din ce în ce mai mult pe specialiștii de pretutindeni. Farmacistul *A. Mihalovici* expune în același an teza „Cercetări asupra tincturii antiholerice Dr. Davila, o nouă prescripție pentru prepararea ei", îndrumată științific de profesorul *M. Georgescu*. Formula și metoda de elaborare propuse de farm. A. Mihalovici au fost adoptate de farmacii și apoi oficializate de Farmacopeea Română, ediția a IV-a, Farmacistul *C. Kollo,* redactorul Farmacopeei, ediția specială din 1915, realizează, de asemenea sub îndrumarea profesorului Șt. Minovici, lucrarea intitulată „Determinarea acidimetrică a acidului picric cu indicatorul roșu de metil și aplicația ei în dozarea preparatelor de antipirină". Prin acest subiect, *C. Kollo* anticipează necesitatea dezvoltării unui nou cîmp de cercetare cu implicații teoretice și practice directe în controlul calității medicamentului de sinteză (6, 10, 11, 12, 19).

Din 1914, necesitatea unui învățămînt farmaceutic independent este subliniată tot mai susținut în reviste, prin conferințe, memorii etc. În acel an, profesorul *Șt. Minovici* publică în „Buletinul de chimie aplicată la igienă, biologie, toxicologie și farmacie", un adevărat rechizitoriu la

Scanned with OKEN Scanner

adresa autorităților care s-au dezinteresat de soarta învățămîntului farmaceutic din România. Folosind ca elemente de comparație condițiile de învățămînt create farmaciștilor din Franța și Germania, Șt. Minovici arată că : „farmacistul român se află față de cel străin într-o stare de inferioritate vădită, care nu mai trebuie trecută sub tăcere. De această stare se plînge în primul rînd medicul care caută în farmacist pe cel mai apropiat și mai prețios colaborator al său" ...„Neasemănarea medicamentelor și mai ales a celor galenice de la o farmacie la alta, aglomerarea considerabilă în farmaciile noastre a preparațiunilor străine, lipsa industriei farmaceutice în România, importurile largi de medicamente care s-ar putea prepara în țară, sînt fapte principale care o dovedesc. Cauza acestei stări de lucruri este destul de vădită ; inferioritatea în care se află învățămîntul farmaceutic din România față de universitățile străine, este insuficiența unei instrucții profesionale cu care farmacistul român este nevoit să părăsească universitatea noastră. ...Situația aceasta a învățămîntului farmaceutic de la Facultatea noastră este anormală și dezastruoasă. Sacrificiile făcute pentru acest învățămînt sînt prea mici și insuficiente față de rolul farmacistului în societate. Aceasta apare și mai vădit dacă comparăm starea acestui învățămînt față de celelalte facultăți de la Universitatea din București". Dată fiind situația arătată *Șt. Minovici* cere neîntîrziat, în concluziile memoriului său, separarea Facultății de farmacie de Facultatea de medicină, consolidarea celor trei catedre existente și înființarea unei catedre separate de farmacie galenică și de farmacognozie ; de asemenea el revendică și alte măsuri menite să îmbunătățească desfășurarea învățămîntului farmaceutic și să-i asigure independența și autoritatea necesară.

Cu puțin timp înainte de declanșarea primului război mondial, crearea unei facultăți de farmacie independente apărea ca o chestiune de zile. *Șt. Minovici* și adepții învățămîntului farmaceutic autonom cîștigaseră bătălia psihologică. La 13 martie 1914 Consiliul profesoral al Facultății de medicină din București hotărăște în unanimitate separarea învățămîntului medical de cel farmaceutic și constituirea Facultății de farmacie de sine stătătoare, a cărei împlinire însă, prin izbucnirea primului război mondial va fi amînată cu șapte ani (1, 2, 7, 13, 15).

La 14 decembrie 1921, Senatul universitar aprobă cu totalitate de voturi înființarea Facultății de farmacie din București. „Momentul istoric de la 14 decembrie 1921 — arăta profesorul *Al. Ionescu-Matiu* — trebuie înscris cu litere de aur în cartea profesiei noastre, căci el consfințește o stare de lucruri la care au aspirat generații după generații".

Decretul 2889 din 12 iunie 1923 legiferează constituirea Facultății de farmacie independente pe lîngă Universitatea din București, învățămîntul universitar farmaceutic separîndu-se de cel medical. La 15 octombrie al aceluiași an se deschid, în prezența unei asistențe numeroase, formate din oficialități, cadre didactice, farmaciști și studenți, cursurile Facultăților de medicină și farmacie și se inaugurează Facultatea de farmacie autonomă. Profesorul *Șt. Minovici* adresează cuvîntul inaugural, în calitate de decan al primei noastre facultăți independente. „Viața noastră universitară — a spus el — înregistrează astăzi un eveniment pe cît de fericit, pe atît de important, separarea învățămîntului farmaceutic de cel medical și crearea Facultății de farmacie în România mare".

Scanned with OKEN Scanner

S-au scurs mai bine de șase decenii de cînd învățămîntul farmaceutic românesc și-a găsit adevărata împlinire. Ca și generațiilor din trecut, cadrelor didactice de astăzi și din schimbul de mîine al Facultății de farmacie din București le revin sarcini de înaltă răspundere. Ele au misiunea de a duce vie pe mai departe flacăra științelor farmaceutice, pe care a aprins-o în 1855, cu entuziasm și dăruire, în modesta sa școală de chirurgie, doctorul *C. Davila* (1, 2, 7, 13, 15, 16, 19, 20, 21).

Bibliografie

1. BAICU GRAZIELLA, CRUCEANU I. — Viața profesională și științifică a farmaciștilor români la sfîrșitul secolului al XIX-lea și în primele decenii ale secolului al XX-lea, reflectată în publicațiile de specialitate ale vremii, *Practica farmaceutică*, 1970, an. III, vol. IV, p. 119—130.
2. BAICU GRAZIELLA — The Evolution of Pharmacognosy Research in Pharmaceutical Education in Bucharest XXIII International Congress of the History of Medicine, Scientific Session Programme and Abstracts, London, 2nd to 9 th September 1972, p. 121.
3. BARBU G. — Les débuts de l'ensignement pharmaceutique dans les Principautés Danubiennes, Congrès international de la Pharmacie, Dubrovnic, 1959, p. 3—14.
4. BARBU G. — Unele date în legătură cu înființarea învățămîntului farmaceutic în Țările Române, *Revista medicală*, 1961, vol. VII, nr. 3, p. 346—350.
5. BERCUȘ C., MOLIN V. — Date noi în legătură cu înființarea grădinii botanice la București, *Farmacia, Buc.*, 1962, vol. X, nr. 3, p. 177—184.
6. BERCUȘ C., GHEORGHIU EM. — Bibliografia tezelor de doctorat de la Facultatea de farmacie din București, *Practica farmaceutică*, 1969, an. II, vol. II, p. 119—127.
7. CONSTANTINESCU E. — Istoricul farmacognoziei și farmacodinamiei ca materii de învățămînt în România, Tipografia „Cultura", București, 1943, 59, p.
8. GĂLĂȘESCU AL. — Eforia spitalelor civile. Regulamentul pentru spitaluri din București, Tipografia „Lăzăreanu", București, 1899, 966 p. 348.
9. GHEORGHIU EM. — Măsuri cu caracter organizatoric luate de C. Davila în sectorul farmaceutic, *Farmacia (Buc.)*, 1966, vol. XIV, nr. 7, p. 435—440.
10. GHEORGHIU EM., BARNEA M. — Prima cercetare referitoare la poluarea aerului în București, *Igiena, 1973*, vol. XXII, nr. 6, p. 375—382.
11. GHEORGHIU EM. — Cîteva aniversări ale farmaciei românești în 1971, *Practica farmaceutică*, 1971, an IV, vol. IV, p. 115—120.
12. GHEORGHIU EM., SAVOPOL E. — Tinctura anticolerică Davila. Istoric, *Practica farmaceutică*, 1972, an. V, vol. II, p. 171—180.
13. GHEORGHIU EM. — Pagini din trecutul farmaciei românești, Edit. Medicală, București, 1967, 182 p.
14. GOMOIU V. — Din istoria medicinei și a învățămîntului medical în România, Tipografia „Cultura", București, 1923, 1 205 (p. 810, 813).
15. ILEA TH., GHELERTER I., DUȚESCU B., BERCUȘ C. — Învățămîntul medical și farmaceutic din București, de la începuturi pînă în prezent, Institutul de medicină și farmacie, București, 1963, 604 p. 18—71, 84, 93, 521, 524—528, 534, 538).
16. IONESCU-MATIU AL. — 1923. Crearea unei facultăți de farmacie independente, *Farmacia Română*, 1922, vol. III, nr. 1, p. 13—15.
17. ISZÁK S. — *Nicolae Kretzulescu*, inițiatorul învățămîntului medical românesc, Societatea pentru răspîndirea științei și culturii București, 1957, 64 p. (p. 45).
18. VINTILESCU I. — Învățămîntul farmaceutic în România. Schiță istorică, Tiparul „Cartea Românească", București, 1942, 75 p.
19. * * * — Facultatea de farmacie din București. Teze de doctorat susținute de la 1914 la 1925, *Arhiva pentru științele farmaceutice*, 1926, an I, vol. II, p. 283.
20. * * * — Memoriu și expuneri de motive pentru crearea Facultății de farmacie la Universitatea din București, *Revista Farmaciei*, 1920, vol. XXXI, nr. 3—4, p. 72—75.
21. * * * — Inaugurarea Facultății de farmacie. Solemnitatea de la Facultatea de medicină și farmacie. Deschiderea anului școlar 1923, *Revista Farmaciei*, 1923, vol. XXXIV, nr. 10, p. 334—350.

Scanned with OKEN Scanner

Inferența statistică pe bază de teste neparametrice în cercetări de farmacologie experimentală efectuate pe o singură selecție de volum redus. (II)

V. Stoicescu, Lucia Murgu

Într-o lucrare anterioară (I) sînt expuse cîteva din principalele teste neparametrice folosite în prelucrarea statistică a datelor obținute în cercetările de farmacologie în cazul cînd studiul se face pe două selecții independente de volum redus.

Important, pentru testele neparametrice, este faptul că ele fac abstracție de tipul repartiției caracteristicii sau variabilei studiate, adică prelucrarea datelor se face fără a mai folosi media, dispersia sau alți parametri care, în cazul selecțiilor de volum redus, nu prezintă un nivel satisfăcător de încredere.

Prezentăm în cele ce urmează cîteva din testele în care obiectul studiului îl formează datele obținute pe o singură selecție de volum redus, extrasă dintr-o populație dată, pe fiecare element făcîndu-se două sau mai multe măsurători.

Trebuie subliniat de la început faptul că, în acest caz, valorile caracteristicii obținute într-o etapă dată nu mai pot fi considerate independente de valorile obținute într-o altă etapă, deoarece măsurătorile se fac pe aceleași elemente.

Studiul experimental evidențiază trei tipuri sau clase de teste farmacologice în care obiectul cercetării îl constituie o singură selecție, și anume :

a) Clasa testelor în care pe fiecare element al selecției se fac două măsurători. Din această categorie fac parte testele în care cele două valori reprezintă rezultatele observațiilor efectuate *înainte* și respectiv *după* administrarea unei anumite substanțe. Acest tip de test este relativ frecvent întîlnit în farmacologie. El este aplicat în general atunci cînd testarea efectuată nu afectează starea generală a organismului, fiind deci posibil de repetat. Testul nu necesită lot martor, fiecare animal fiind propriul său martor. Se aplică atunci cînd o singură determinare după administrarea substanței, este concludentă, procesul urmărit nefiind evolutiv

Scanned with OKEN Scanner

în timp în sens ascendent sau descendent. Testarea trebuie astfel condusă încît testarea ulterioară (după administrarea substanței) să prindă timpul efectului maxim la doza respectivă. Să considerăm, de exemplu, testul stimulului caloric (pentru testarea acțiunii analgezice). Se face o determinare inițială a sensibilității dureroase a animalului (șoarece), se administrează substanța de cercetat și se face, din nou, după un anumit timp, (considerat latența necesară) testarea acestei sensibilități (introducerea cozii în apă la 55°C). Se practică în general o singură testare după administrarea substanței datorită alterării, de către apa fierbinte, a receptorilor senzitivi din tegumentul cozii.

b) Clasa testelor în care pe fiecare element al selecției se fac trei sau mai multe observații fără ca măsurătorile să presupună o anumită ordine în efectuarea lor. Din această categorie fac parte testele legate de administrarea pe aceleași elemente a două sau mai multe substanțe, pentru a studia apoi comparativ acțiunile lor. Pot fi comparate, de exemplu, efectele mai multor substanțe, cu același sens de acțiune la doze egale sau diferite, la administrări repetate, pe același organism, la diferite intervale de timp. Din aceeași categorie de teste face parte și experimentarea comparativă a mai multor substanțe pe un preparat izolat (intestin izolat de iepure sau cobai, bronhii izolate, preparat frenic-diafragm).

c) Clasa testelor în care pe fiecare element al selecției se fac trei sau mai multe observații efectuate într-o ordine inițial stabilită. Din această categorie fac parte testele în care ordinea efectuării măsurătorilor este impusă de timp, observațiile făcîndu-se la anumite intervale inițial fixate. Aceste intervale de timp depind de natura fenomenului studiat, evolutiv sau involutiv (de exemplu, procesul inflamator la animalele tratate sau la martori, acțiunea catatonică, influența asupra temperaturii normale sau febrei, asupra căderii pleoapelor, etc.).

Pentru fiecare clasă de teste farmacologice există teste statistice neparametrice de prelucrare a datelor care, în condițiile menționate, se pot aplica cu justificare teoretică.

Vom sublinia etapele ce trebuie parcurse în aplicarea fiecărui test, punînd accent nu pe considerații teoretice ci pe aspectele concrete legate de succesiunea calculelor și mînuirea tablelor cu valori critice.

A. În cazul cînd pe fiecare element al selecției se fac două măsurători, atunci, în prelucrarea perechilor de date experimentale obținute, se folosesc cel mai des următoarele teste cunoscute sub numele de *„Testul semnelor"* și *„Testul rangurilor cu semn"*.

1. *Testul semnelor.*

În acest test statistic se ține seama numai de semnul diferențelor între valorile măsurate pe fiecare element al selecției.

Ipoteza H_0 constă în afirmația că diferențele între valorile înregistrate pe fiecare element se datoresc întîmplării, cu alte cuvinte că fiecare diferență d are aceeași probabilitate $\left(\text{egală cu } \frac{1}{2}\right)$ de a avea semnul plus sau semnul minus $\left(P\ (d>O = P\ (d<O) = \frac{1}{2}\right)$. Rezultă că probabilitatea ca număr k de diferențe dintr-un total de n diferențe să aibă semnul + sau — este dată de legea binomială

$$P = C_n^k \left(\frac{1}{2}\right)^k \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{n-k} = C_n^k \left(\frac{1}{2}\right)^n$$

Această relație ne permite să calculăm pragul de semnificație la care putem respinge ipoteza H_0 dacă, experimental, înregistrăm un număr oarecare de diferențe pozitive (negative).

Să aplicăm testul semnelor la stabilirea acțiunii analgezice a două substanțe notate convențional cu S_1 și S_2. S-au folosit loturi de cîte 10 animale (șoareci) selecționate inițial, care au fost supuse testului stimulului caloric. Rezultatele măsurătorilor înainte și după administrarea substanței, sînt trecute în tabloul A.

Tabloul A

Lot tratat mg/kg·c (oral)		Șoarece									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
S_1 36,3	înainte	4	5	2	3	2	4	2	3	3	3
	după	5	7	3	3	4	7	4	6	6	5
S_2 36,3	înainte	4	2	3	3	4	2	2	4	3	2
	după	4	3	2	3	3	2	4	4	5	3

Exprimarea este făcută în secunde (timpul necesar retracției cozii din apa încălzită la 55°C). Testarea se face la trei ore după administrarea substanței.

Pentru substanța S_1 observăm că nici una din diferențele între înregistrările *după* și *înainte* nu are semnul —.

Substanța S_1

Înainte	4	5	2	3	2	4	2	3	3	3
După	5	7	3	3	4	7	4	6	6	5
Diferențe	1	2	1	0	2	3	2	3	3	2

Calculăm probabilitatea ca, în ipoteza H_0 să avem zero diferențe negative (test unilateral). Această probabilitate este :

$$P(0) = C_{10}^{0}\left(\frac{1}{2}\right)^{0}\left(\frac{1}{2}\right)^{10} = \left(\frac{1}{2}\right)^{10} = \frac{1}{1\,024} = 0{,}00098$$

Respingem ipoteza H_0 pe baza următorului raționament : dacă ipoteza H_0 ar fi adevărată (altfel spus, dacă substanța S_1 nu ar avea acțiune analgezică) am obține zero diferențe negative cu o probabilitate foarte mică (0,00098). Rezultă că substanța are acțiune, fiindcă altfel, nu obținem zero diferențe negative. Riscul acceptat procedînd astfel este 0,00098.

Pentru substanța S_2 observăm că avem două diferențe negative între înregistrările *după* și *înainte*, adică două diferențe cu semnul —.

Substanța S_2

Înainte :	4	2	3	3	4	2	2	4	3	2
După :	4	3	2	3	3	2	4	4	5	3
Diferențe :	0	1	—	1	0	—	1	0	2	0	2	1

Scanned with OKEN Scanner

Calculăm probabilitatea ca, în ipoteza H_0, să obținem cel mult două diferențe negative. Ea este egală cu suma probabilităților ca să obținem zero diferențe nagative, o diferență negativă, sau două diferențe negative.

$$P = C_{10}^{0}\left(\frac{1}{2}\right)^{0}\left(\frac{1}{2}\right)^{10} + C_{10}^{1}\left(\frac{1}{2}\right)^{9} + C_{10}^{2}\left(\frac{1}{2}\right)^{2}\left(\frac{1}{2}\right)^{8} = \frac{1}{210}(1 + 10 + 45) = \frac{56}{1\,024} = 0{,}0546$$

Această probabilitate este mai mare decît 0,05, pragul de semnificație admis în general în domeniul biologiei. Rezultă că nu putem respinge ipoteza H_0, sau, altfel spus, rezultă că substanța S_2 nu are acțiune semnificativă la pragul de semnificație 0,05. Ipoteza H_0 este, în acest caz, acceptată.

2. *Testul rangurilor cu semn (testul Wilcoxon pentru selecții dependente)*

Acest test presupune parcurgerea următoarelor etape :

a) Se calculează diferențele pentru fiecare din cele n perechi de observații (măsurători). Diferențele egale cu zero sînt omise deoarece ele nu aduc nici o informație în privința semnului.

b) Diferențele rămase se ordonează în mod crescător, indiferent de semnul pe care îl au (ordonare crescătoare a valorilor absolute).

c) Fiecare diferență se înlocuiește cu rangul atribuit după ordonarea crescătoare a valorilor absolute. Dacă apar diferențe egale în șirul ordonat, atunci fiecare din ele capătă ca rang media rangurilor pe care le-ar fi avut dacă aceste valori ar fi fost diferite.

d) Se face diferența dintre suma rangurilor diferențelor pozitive și suma rangurilor diferențelor negative. Această diferență D are o repartiție cunoscută cînd ipoteza H_0 este adevărată, adică se cunoaște probabilitatea cu care diferența D ia valori mai mari ca un număr dat. În *tabla 1* sînt trecute așa-numitele valori critice ale lui D corespunzătoare

Tabla 1

Testul rangurilor cu semn.
Valori critice pentru test bilateral

n	$p = \alpha = 0{,}05$	$p = \alpha = 0{,}1$
1	—	—
2	—	—
3	—	—
4	—	—
5	—	15
6	21	17
7	24	22
8	30	26
9	35	29
10	39	35

probabilităților 0,05 și 0,1 în test bilateral. Citirea acestei table se face în felul următor : dacă, de exemplu, alegem o selecție de volum $n = 8$, atunci, la probabilitatea 0,05 valoarea critică trecută în tablă este 30. Aceasta înseamnă, testul fiind bilateral, că D ia valori mai mari ca 30 sau mai mici ca — 30 cu probabilitatea 0,05 în ipoteza H_0. Rezultă, reținînd numai limita superioară, că D ia valori mai mari ca 30 cu probabilitatea $\frac{0{,}05}{2} = 0{,}025$.

Scanned with OKEN Scanner

Analog procedăm pentru probabilitatea (pragul de încredere) 0,1 ; La $n = 8$ de exemplu corespunde valoarea critică $D = 26$. Aceasta înseamnă că D ia valori mai mari ca 26 sau mai mici decît — 26 cu probabilitatea 0,01. Testul fiind bilateral, rezultă că D ia valori mai mari ca 26 cu probabilitatea $\frac{0,1}{2} = 0,05$. Dacă D rezultat din prelucrarea datelor experimentale depășește valoarea 26, atunci respingem ipoteza H_0 pe baza următorului raționament ; Dacă H_0 ar fi adevărat, am obține experimental valori mai mari ca 26 cu o probabilitate mică (0,05), adică, altfel spus, practic, n-am obține valori mai mari ca 26, cum însă calculele ne-au condus la o valoare mai mare ca 26, rezultă că H_0 nu poate fi adevărat. Evident, respingerea ipotezei H_0 se face cu acest risc de 0,05, adică știm că putem greși în 5 dintr-o sută de cazuri.

Să aplicăm testul rangurilor cu semn datelor din tabloul A prelucrate mai sus prin testul semnelor. Coloanele cu date și rezultate intermediare pentru fiecare din substanțele S_1 și S_2 sînt întocmite în concordanță cu etapele subliniate în prezentarea testului.

Substanța S_1

Animal (șoarece)	Înainte	După	Diferențe (după-înainte)	Diferențe ordonate	Ranguri cu semn
1	4	5	5 1	0	—
2	5	7	7 2	1	1,5
3	2	3	3 1	1	1,5
4	3	3	3 0	2	4,5
5	2	4	4 2	2	4,5
6	4	7	7 3	2	4,5
7	2	4	4 2	2	4,5
8	3	6	6 3	3	8
9	3	6	6 3	3	8
10	3	5	5 2	3	8

$D = 45$

În tabla 1 la $n = 9$ și pragul $p = 0,1$ găsim valoarea $D = 29$.

Aceasta înseamnă că, în ipoteza H_0, probabilitatea ca D să ia valori mai mari ca 29 sau mai mici ca — 29 este 0,1. Sau, dacă reținem numai limita superioară (test unilateral), probabilitatea ca D să ia valori mai mari ca 29 este 0,05. Calculul ne-a condus la valoarea 45. Dacă H_0 ar fi adevărată, n-am obține valori mai mari ca 29 decît foarte rar (în 5 din 100 cazuri). Respingem deci ipoteza H_0, adică respingem ipoteza că diferențele înregistrate se datoresc întîmplării, altfel spus, acceptăm că *substanța S_1 are acțiune semnificativă.*

Substanța S_2

1	4	4	0	0	—
2	2	3	1	0	—
3	3	2	−1	0	—
4	3	3	0	0	—
5	3	3	−1	−1	−2,5
6	4	2	0	−1	−2,5
7	2	4	2	1	2,5
8	2	4	0	1	2,5
9	4	5	2	2	5,5
10	3	3	1	2	5,5

$D = 11$

Scanned with OKEN Scanner

Testul trendului implică parcurgerea următoarelor etape :

a) Fiecare din cele l valori observate pe fiecare element al selecției se înlocuiește, ca și la testul Friedman, prin rangul corespunzător fixat ținînd seama de ordinea crescătoare a valorilor. Dacă apar valori egale, atunci, fiecare din aceste valori se înlocuiește cu media rangurilor pe care le-ar fi avut dacă ar fi fost distinctă.

b) Se calculează, ca și la testul Friedman, mediile M_i pentru fiecare din cele l șiruri de valori obținute.

c) Fiecare valoare M_i se înmulțește cu un factor g_i dat de *tabla 4*. Factorii g_i ponderează valorile M_i și depind de locul i al șirului de observații în ordonarea după criteriul stabilit inițial.

d) Statistica $L = \sum_{i=1}^{l} g_i \cdot M_i = g_1 \cdot M_1 + g_2 \cdot M_2 + \ldots g_l \cdot M_1$ are o repartiție cunoscută dacă ipoteza H_0 este adevărată. Ipoteza H_0 în acest caz constă, că și la testul Friedman, în afirmația că valorile celor l observații făcute pe fiecare element al selecției prezintă o ordine întîmplătoare sau, altfel spus, că nu putem afirma un sens de variație crescător sau descrescător pentru cele l înregistrări, (substanța nu evidențiază acțiune). Ipoteza alternativă H_1 constă în afirmația că cele l observații au pe fiecare din cele n elemente ale selecției același sens de variație, crescător sau descrescător, altfel spus, ipoteza H_1 afirmă existența unui trend ascendent sau descendent (substanța are acțiune semnificativă).

Tabla 3

Testul trendului
Valori critice pentru
$p = \alpha = 0{,}01$. Test bilateral

n	1			
	3	4	5	6
3	5	18	15	47
4	6	22	17	54
5	6	24	19	59
6	7	26	21	66
7	7	28	23	71
8	8	28	24	74
9	8	30	26	79
10	8	32	27	84

În *tabla 3* sînt trecute valorile critice corespunzătoare pragului de încredere $p = \alpha = 0{,}05$ în test bilateral. Folosirea tablei se face la fel ca la testul Friedman *(tabla 2)*.

Să aplicăm testul trendului la stabilirea acțiunii antifebrile a unei substanțe noi, supusă studiului. Provocarea febrei (la șobolan) se realizează cu nucleinat de Na soluție în ser fiziologic 2%, s.c. 0,1/100 g. Agentul febril este administrat odată cu substanța de cercetat. Temperatura este luată rectal înainte și după administrarea agentului febril la 1, 2, 3, 4 și 5 ore. Tabloul C conține datele experimentale obținute pe un lot de 6 șobolani. Exprimarea este făcută în grade C, sau diferențe.

Tabloul C

Substanță mg/kg c	Șobolan	Temperatura inițial	Diferențe de temp. față de inițial				
			1 oră	2 ore	3 ore	4 ore	5 ore
50	1	36,6	+0,5	+0,2	+0,2	+0,3	+0,2
	2	36	+0,1	+0,1	+1	+0,9	+0,2
	3	36,9	+0,4	+0,5	0	+0,7	+0,2
	4	26,3	0	+0,1	+0,5	+0,2	+0,1
	5	36,5	0	+0,0	+0,1	+0,3	+0,2

Prelucrarea datelor (a diferențelor înregistrate) este evidențiată într-un tablou (C') ale cărui coloane sînt întocmite conform etapelor subliniate la descrierea testului.

Tabloul C'

Șobolan	1 oră	2 ore	3 ore	4 ore	5 ore	Ranguri				
1	+0,5	+0,2	+0,2	+0,3	+0,3	5	2	2	4	2
2	+0,1	+0,1	+1	+0,9	+0,2	2	2	2	5	4
3	+0,4	+0,5	0	+0,7	+0,2	3	4	1	5	2
4	0	+0,1	+0,5	+0,2	+0,1	1	2,5	5	4	2,5
5	0	0	+0,1	+0,3	+0,2	1,5	1,5	3	5	4
					M_l	12,5	12	13	23	14,5
					g_l	−2	−1	0	+1	+2
					$M_l\ g_l$	−25	−12	0	+23	+28

$M_l\ g_l = 14$

Valorile g_l sînt luate din tabla 4 pentru l=5 și i=1, 2, 3, 4, 5. În tabla 3 pentru n = 5 și l = 5 găsim valoarea critică 19. Deoarece valoarea calculată L=14 este mai mică decît valoarea critică, nu respingem ipoteza H_0. Aceasta înseamnă că nu acceptăm existența unui trend crescător în valorile temperaturilor. Ținînd seama că în absența substanței am înregistrat cu siguranță un asemenea trend, nucleinatul de Na fiind substanță febrilă, rezultă că putem accepta că substanța supusă cercetării are acți-

Tabla 4

Coeficienții g_l din testul trendului

l \ i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	−1	0	+1							
4	−3	−1	+1	+3						
5	−2	−1	0	+1	+2					
6	−5	−3	−1	+1	+3	+5				
7	−3	−2	−1	0	+1	+2	+3			
8	−7	−5	−3	−1	+1	+3	+5	+7		
9	−4	−3	−2	−2	0	+1	+2	+3	+4	
10	−9	−7	−5	−3	−1	+1	+3	+5	+7	+9

Scanned with OKEN Scanner

une antifebrilă la pragul de semnificație 0,05. Amintim că tabla 3 este întocmită pentru pragul de semnificație 0,1, însă pentru test bilateral. Rezultă că ea poate fi folosită și pentru pragul 0,05 în test unilateral, ca în cazul nostru, în care ipoteza testată este unilaterală.

Bibliografie

1. STOICESCU V., MURGU LUCIA — Inferența statistică pe bază de teste neparametrice în cercetări de farmacologie experimentală efectuate pe două populații independente de volum redus. Practica farmaceutică 1983.
2. LEE R. L., SPENCER P. S. J. — Post graduate medical Journal 1977, 53 (suppl. 4), 53—61.
3. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. medicală, 1981, București.
4. DOBRESCU D., CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA, CRISTEA AURELIA — Lucrări practice de farmacodinamie, litografiat, 1978, București.
5. GRÉMY FRANÇOIS, SALMON DENISE — Bases Statistiques pour la recherche médicale et biologique, Dunod, Paris, 1969.

Studiul comparativ privind reacțiile polifenolilor de tip acid cafeic și flavonici din frunzele de cynara scolymus L. (anghinare) cu reactivii Folin și Arnow

Octav. Contz, Engletina Pelegrino

Cynara scolymus L. (anghinare) este o plantă mediteraneană, vivace prin rădăcina sa pivotantă. În primul an de vegetație se dezvoltă o rozetă de frunze adînc crestate lungi de 100—120 cm și late de 50 —60 cm, cu peri mai numeroși pe fața inferioară. În anul al doilea de vegetație, din mijlocul rozetei de frunze bazilare se înalță tulpina ramificată ce poate ajunge pînă la 1,50 m înălțime.

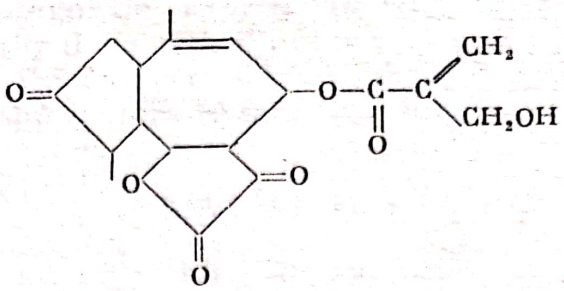
Frunzele caulinare sînt mici și uneori sesile, iar florile de culoare roșie-violacee sînt grupate în mai multe capitole (7).

Anghinarea este întrebuințată în terapeutică din secolul al XVI-lea, iar studiul său fitochimic început în anul 1931 prin lucrările lui *Chabrol* și col. continuă și astăzi, dat fiind complexitatea constituenților săi chimici cît și multitudinea acțiunilor farmacodinamice ale plantei.

În anul 1954, *Panizzi* și *Scarpati*, continuînd lucrările lui *Chabrol* (1931), *Ravina* (1934) apoi *Tixier* și *Leze* (1937, 1939), au reușit să izoleze în stare pură cinarina, considerată responsabilă de acțiunea coleretică și diuretică și să-i facă sinteza, stabilindu-i în prealabil formula de stuctură ca fiind acidul 1,4 — dicafeilchinic (4).

În 1957, *Scarpati* și *Oriente* au pus în evidență și alți polifenoli, între care acidul cafeic și acidul 3-cafeilchinic sau acidul clorogenic.

În anul 1964, *Michaud* a identificat acidul 5-cafeilchinic sau acidul neoclorogenic, iar în 1967 a semnalat că acidul 1,4-dicafeilchinic (cinarina) se formează în timpul fierberii soluției extractive, din acidul 1,3 dicafeilchinic (2).



Cinaropicrina

Cercetări întreprinse la noi în țară, au arătat că acidul 1,3 dicafeilchinic se găsește în proporție de 30% din totalul de derivați o-dihidroxifenolici (5).

Acidul 1,3-dicafeilchinic sub acțiunea căldurii, în mediu neutru sau alcalin trece în acid 1,4 dicafeilchinic (cinarina), o formă mai stabilă (5).

Dacă acțiunea coleretic-colagenă a frunzelor de anghinare este explicată prin prezența polifenolilor de tip acid cafeic, acțiunea diuretică este atribuită atît polifenolilor de tip acid cafeic, cît și celor flavonici.

Anghinarea conține flavone derivînd de la luteolină; sînt citate cinarozida (7-glucozida luteolinei), scolimozida (7-rutinozida luteolinei) și cinarotriozida (4'glucozida-7-rutinozida luteolinei (3,5).

Anghinarea mai conține o substanță amară — cinaropicrina — a cărei structură chimică a fost stabilită în 1960. Acțiunea farmacodinamică a plantei, a fost atribuită la un moment dat acestei substanțe, datorită faptului că molecula cinaropicrinei conține un lanț lateral de natură acrilică, asemănător cu acidul etacrinic cunoscut ca un coleretic eficient și diuretic puternic (2).

În anghinare s-au pus în evidență mai multe steroide și o sapogenină — cinarogenina — pusă în evidență în 1962 de către *Atherinos, El Kholy* și *Soliman*.

Anghinarea mai conține taninuri, glucide, mucilagii, pectine, aminoacizi, vitamine, enzime, acizi organici.

Multitudinea și varietatea constituenților chimici stau la baza multiplelor acțiuni farmacodinamice, anghinarea fiind folosită pentru acțiunea sa coleretic-colagogă, diuretică, colesterolitică ca și de protejare și regenerare a celulei hepatice. De asemenea, extractele de anghinare sînt bacteriostatice.

Importanța terapeutică a anghinarei a impus stabilirea unor metode analitice care să reflecte cît mai veridic conținutul în principii active, în special în polifenoli de tip acid cafeic, care sînt considerați principalele substanțe biologice active.

Există metode de dozare pentru acid cafeic, acid clorogenic, cinarină din frunzele de *Cynara scolymus*, majoritatea necesitînd în primă fază, separarea cromatografică.

Astfel, *Scenama* și *Garde* (8) extrag planta cu apă, ajungînd în final la o soluție, metanolică, din care cinarina este separată prin cromatografie în strat subțire. Spotul, delimitat prin metoda comparației valorilor Rf, este eluat cu soluție hidrometanolică, și după efectuarea reacției cu azotit de sodiu și molibdat de sodiu, se citește intensitatea colorației eluatului la 505 nm.

Alessandro și col. (1) dozează fotometric cinarina (acidul 1,4-dicafeil chinic) și acidul clorogenic (acidul 3-cafeilchinic) din anghinare, prin

Scanned with OKEN Scanner

reacția cu acidul p-aminobenzoic, iodat de sodiu și acid fosforic, după o prealabilă separare cromatografică pe plăci de celuloză.

Schilcher (9) separă cinarina prin cromatografie pe plăci de celuloză în sistemul de solvenți acid acetic 2% — piridină 3%, dozarea efectuîndu-se direct de pe placă la un densitometru cuplat cu spectrometru Carl Zeiss, $\lambda = 320$ nm $\pm$ 5 nm.

Constantinescu (4) extrage planta cu alcool metilic pînă la epuizare, în aparat Soxhlet, după care, totalul polifenolic este determinat fotometric, prin tratare cu reactiv *Folin* care reacționează atît cu polifenolii cinarinici cît și cu oxiflavonele prezente în plantă. Flavonele sînt apoi dozate separat, fotometric, prin reacția cu clorură de aluminiu, iar prin diferență, rezultă cantitatea de polifenoli cinarinici (10).

Nichiforescu și *Cucu* (6) folosesc la dozarea o-dihidroxifenolilor de tip acid cafeic din anghinare, reacția cu reactiv *Arnow* (11).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Din experimetele noastre, am constatat că, pentru o probă omogenă de frunze, valorile obținute la dozarea polifenolilor de tip acid cafeic cu reactiv *Arnow* (F. R. IX), sînt mult mai mari, comparativ cu valorile obținute cu reactivul *Folin* la dozarea polifenolilor totali (polifenoli cinarinici și oxiflavone) (Tabelul I).

Tabelul I

Cynara Scolymus L.

— anul I de vegetație
— cultura de la St. Experimentală Domnești
— uscată la temperatura mediului ambiant

Proba	Perioada recoltării	Umiditate % g/g	Cenușă % g/g	Polifenoli exprimați în cinarină % g/g	
				Totali (FR·VIII)	de tip acid cafeic (FR IX)
1	august	13,02	13,45	1,678	6,882
2	august	5,28	13,04	1,598	5,228
3	august	7,25	10,58	1,470	5,989
4	septembrie	11,20	14,31	2,533	8,855
5	septembrie	9,17	12,65	2,719	7,538
6	septembrie	9,37	12,35	2,636	8,438
7	septembrie	8,92	12,35	2,732	8,045
8	septembrie	9,34	11,33	2,661	8,643
9	septembrie	8,70	11,43	2,658	8,735

Avînd în vedere aceste neconcordanțe, precum și datele din literatură, ne-am propus în primul rînd, să efectiăm un studiu comparativ al celor două metode bazate pe reacția de culoare cu reactiv Arnow, respectiv cu reactivul *Folin*.

În acest scop, am preparat soluții apoase de cinarină, acid clorogenic, simple sau în amestec, astfel încît conținutul total în polifenoli de tip acid cafeic să fie de 0,02%.

Rezultatele obținute la tratarea acestor soluții cu reactiv *Arnow* au fost mai mari decît cantitățile luate în lucru și mult mai mari decît valorile obținute cu reactivul *Folin* (tabelul II).

Scanned with OKEN Scanner

Am constatat de asemenea că, extincția soluției 0,02% de acid clorogenic tratată cu reactiv *Arnow* este mai mare decît a soluției 0,02% de cinarină, datorită diferenței dintre greutățile lor moleculare, și că, raportul cantitativ în care se găsesc cinarina și acidul clorogenic influențează valoarea extincției, și deci, rezultatele care se exprimă de obicei în cinarină g% (tabelul II).

Tabelul II

Proba (soluții de polifenoli)	Conținut teoretic în polifenoli totali g %	Rezultatele exprimate în cinarină, g %	
		cu reactiv FOLIN	cu reactiv ARNOW
1. Cinarină 0,02 %	0,02	0,017	0,025
2. Acid clorogenic 0,02 %	0,02	0,017	0,0275
3. Cin. : Clg 1 : 1	0,02	0,0174	0,0215
4. Cin. : Clg. 1 : 3	0,02	0,0178	0,0265
5. Cin. : Clg. 1 : 3	0,02	0,0184	0,0255
6. Cin. : Clg. 1 : 5	0,02	0,0174	0,0255

Legenda :
Cin. = cinarină 0,02 %
Clg. = acid clorogenic 0,02 %

Am preparat de asemenea, soluții de cinarină, acid clorogenic și rutozid în diferite proporții, pe care le-am tratat și dozat atît prin metoda cu reactiv *Arnow* cît și prin metoda cu reactiv *Folin*.

Am constatat că, rezultatele obținute cu reactivul *Arnow* sînt constant mai mari, iar în cazul soluției de acid clorogenic în amestec cu rutozid, sînt aproape duble.

Prin reacția cu reactivul *Folin*, rezultatele obținute sînt mai mici decît cantitățile luate în lucru, și în plus, metoda prezintă dezavantajul instabilității în timp a compușilor colorați rezultați din reacție (Tabelul III).

Tabelul III

Proba	Luat în lucru (g-polifenoli de tip acid cafeic)	Rezultate exprimate în cinarină g%			
		R. ARNOW (FR. IX)		R. FOLIN (FR. VIII)	
		găsit	diferență	găsit	diferență
1. Cinarină 0,02 Acid clorogenic 0,02 Rutozid 0,02 Solvent 100 ml	0,04	0,06	+0,02	0,0373	−0,0027
2. Cinarină 0,04 Rutozid 0,02 Solvent 100 ml	0,04	0,045	+0,005	0,0353	−0,0047
3. Acid clorogenic 0,04 Rutozid 0,02 Solvent 100 ml	0,04	0,071	+0,031	0,04	—

Scanned with OKEN Scanner

Am efectuat un examen cromatografic al acestor soluții în urma studiilor efectuate alegînd ca adsorbant celuloza, iar ca developant, soluția de acid clorhidric 0,1 N revelarea efectuîndu-se prin expunerea în lumină U.V. la 360 nm. (fig. 1).

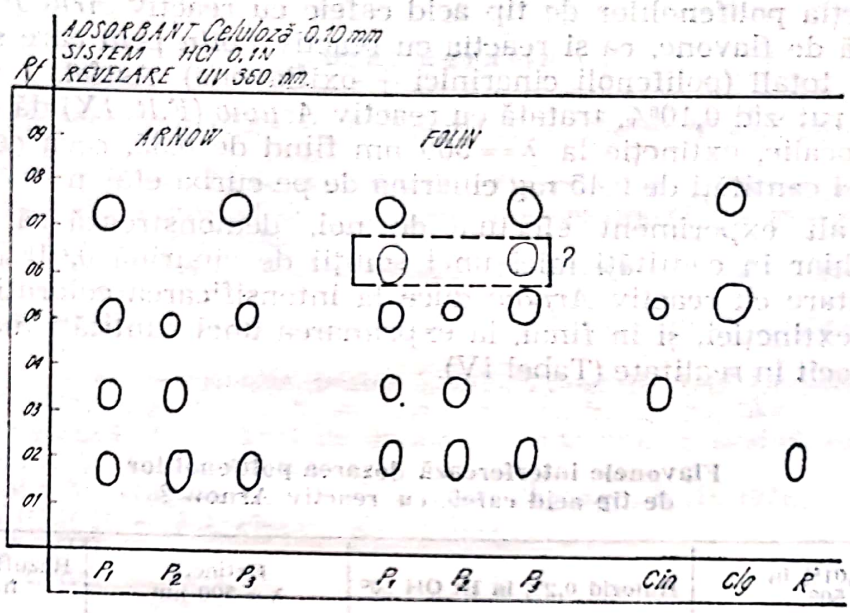


Fig. 1.

P_1 = Cinarină 0,02 g.
Acid clorogenic 0,02 g.
Rutozid 0,02 g.
Solvent 100 ml.

P_2 : Cinarină 0,04 g.
Rutozid 0,02 g.
Solvent 100 ml.

P_3 : Acid clorogenic 0,04 g.
Rutozid 0,02 g.
Solvent 100 ml.

Legendă:

Cin = soluție etalon de cinarină 0,01%.
Clg. = soluție etalon de acid clorogenic 0,01%.
R = soluție etalon de rutozid 0,01%.

Soluțiile preparate și tratate după metoda cu reactiv *Arnow (F.R IX)* au prezentat spoturile corespunzătoare componenților chimici (cinarină, acid clorogenic, rutozid).

Soluțiile conținînd și acid clorogenic, preparate și tratate după metoda cu reactiv *Folin (F.R. VIII)* au prezentat pe cromatogramă, un spot în plus, cu o fluorescență albastră la 360 nm.

S-ar putea ca, în condițiile de lucru ale metodei cu reactiv *Folin (F.R. VIII)*, să aibă loc o transformare a acidului clorogenic, ceea ce ar explica eventual, rezultatele mai mici obținute prin această metodă.

O influență deosebită asupra rezultatului dozării — fie prin reacția cu reactiv *Arnow*, fie prin reacția cu reactiv *Folin* — o au atît substanța etalon (cinarină, acid clorogenic, acid cafeic), cu care se construiește curba etalon, cît și proporțiile în care se găsesc polifenolii de tip cafeic din proba luată în lucru.

Cum era de așteptat, din cauza greutăților moleculare diferite, la o extincție E = 0,25 obținută prin metoda cu reactiv *Arnow (F.R. IX)* se obțin pentru polifenolii de tip acid cafeic, următoarele valori : 0,215 g% exprimați în cinarină, 0,260 g% exprimați în acid clorogenic și 0,170g% exprimați în acid cafeic.

Scanned with OKEN Scanner

Unei extincții de E = 0,51 obținută prin metoda cu reactiv *Folin (F.R. VIII)* îi corespund pentru polifenolii totali : 0,175 g% exprimați în cinarină, 0,225 g% exprimați în acid clorogenic, și 0,180 g% exprimați în acid cafeic.

Reacția polifenolilor de tip acid cafeic cu reactiv *Arnow* este și ea interferată de flavone, ca și reacția cu reactiv *Folin* prin care se dozează polifenolii totali (polifenoli cinarinici + oxiflavone). Astfel, 1 ml dintr-o soluție de rutozid 0,10%, tratată cu reactiv *Arnow (F.R. IX)* dă o coloratie roșie-portocalie, extincție la $\lambda = 500$ nm fiind de 0,35, ceea ce ar corespunde unei cantități de 0,45 mg cinarină de pe curba etalon.

Un alt experiment efectuat de noi, demonstrează că, rutozidul adăugat chiar în cantități mici unei soluții de cinarină 0,01% în etanol 50°, la tratare cu reactiv *Arnow* duce la intensificarea coloratiei, deci la creșterea extincției, și în final, la exprimarea unei cantități mai mari de cinarină decît în realitate (Tabel IV).

Tabelul IV

Flavonele interferează dozarea polifenolilor de tip acid cafeic cu reactiv Arnow ?

Cinarina 0,01% în Et OH 50°	Rutozid 0,2% în Et OH 50°	Extincția $\lambda = 500$ nm	Rezultate exprimate în cinarină
1 ml	—	0,095	0,095 mg
1 ml	5 µl (0,01 mg)	0,115	0,11 mg
1 ml	25 µl (0,05 mg)	0,135	0,125 mg
1 ml	50 µl (0,10 mg)	0,175	0,155 mg

O altă flavonă, quercetina, în soluție de 0,1% reacționează asemănător cu reactivul *Arnow*. Astfel, 1 ml din această soluție, tratat cu reactivul *Arnow* prezintă o extincție E = 0,20 ($\lambda = 500$ nm) ceea ce ar corespunde unei cantități de 0,25 mg cinarină de pe curba etalon.

CONCLUZII

Studiul comparativ al celor două reacții de culoare ale polifenolilor din frunzele de *Cynara scolymus* cu reactiv *Folin (F.R. VIII)* și cu reactiv *Arnow (F.R. IX)* ne-au condus la următoarele concluzii :

1. Metoda de dozare cu reactiv *Folin (F.R. VIII)* prin care se pun în evidență polifenolii totali (polifenoli cinarinici și oxiflavone) prezintă dezavantajul instabilității coloratiei, iar rezultatele obținute sînt mai mici decît cantitățile de polifenoli luate în lucru, probabil datorită unei transformări a acidului clorogenic în condițiile de lucru respective.

2. Metoda de dozare cu reactiv *Arnow (F.R. IX)* dă valori mai mari decît cantitățile de polifenoli de tip acid cafeic luate în lucru, deoarece flavonele prezente reacționează cu reactivul *Arnow*.

3. Din cauza diferențelor mari între greutățile moleculare ale cinarinei, ale acidului clorogenic și acidului cafeic, exprimarea rezultatelor dozării într-unul din acești compuși, conduc la diferențe mari, deoarece planta conține polifenoli mono și dicafeil chinici în raporturi variate, în funcție de perioada recoltării.

Scanned with OKEN Scanner

4. Rezultatele acestui studiu au condus la necesitatea stabilirii unei metode noi de dozare a polifenolilor de tip acid cafeic, care constă în hidroliza alcalină a acestor compuși pînă la acid cafeic, care este dozat fotometric cu reactivul *Arnow*.

Bibliografie

1. ALESSANDRO A., MAZZA P., LANSONI A. — *Giorn. di Med. Milit.* Roma, 125 (5—6), 1975.
2. BOGAERT J. P — Thèse de Doctorat „Contribution à l'etude de l'acide hydroxymetylacrylyque et de divers autres acides organiques associés dans l'Artichaut *(Cynara scolymus, L.)*, 1973.
3. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — *Farmacognozie*, vol. I, 1979, Litografie IMF, București.
4. CONSTANTINESCU D. GR., PLATON F., APREOTESEI C. — *Farmacia (Buc.)*, 9, (6), 1961.
5. CUCU V. — *Farmacognozie*, partea I, 1972, Litografia IMF Cluj-Napoca.
6. NICHIFORESCU E., CUCU V. — *Annal, pharm. fr.*, 23, (6), 1965.
7. NICHIFORESCU E. — Teză de doctorat „Contribuții la studiul speciei *Cynara scolymus L*", București, 1968.
8. SCENAMA M., GARDE PH. — *Plant. Med. Phytoter.*, 5, (1), 1971.
9. SCHILCHER H. — *Sci. Pharm.*, 39, (3), 1971.
10. * * * F.R. VIII.
11. * * * F.R. IX.

Scanned with OKEN Scanner

PROPANTELINA

D.C.I. : Propanthelinum.

Sinonime : Pro-Banthine (R.S.F.I.).

Drajeuri conținînd 0,015 g bromură de propantelină.

Acțiune terapeutică : derivat de amoniu cuaternar cu acțiune anticolinergică selectivă asupra tractului gastrointestinal și urogenital, în mai mică măsură, acțiune ganglioplegică. Inhibă motilitatea digestivă, încetinind tranzitul, de asemenea scade secreția gastrică acidă.

Indicații : boala ulceroasă a stomacului și duodenului, gastrite, spasm piloric, colici intestinale, dureri spastice în crizele de colită, colită ulceroasă, diareea funcțională ; colică renală și ureterală ; pancreatite, hiperhidroză.

Contraindicații : glaucom, stenoză pilorică, ileus paralitic, **miastenia gravis** ; se administrează cu prudență la bolnavii cu adenom de prostată, la cei cu tendință la tahicardie și la vîrstnici.

Reacții adverse : rareori, pot apărea uscăciunea gurii și tulburări vizuale de mică intensitate, care dispar în mod obișnuit, pe măsura continuării tratamentului (nu necesită suprimarea administrării, ci numai, eventual, o mică reducere a dozei).

Mod de administrare : în boala ulceroasă cîte un drajeu de 3 ori/zi, cu 30 de minute înainte de masă și 2 drajeuri seara la culcare. Se consideră optimă doza puțin mai mică decît aceea care provoacă uscăciunea gurii. Pentru celelalte indicații se pot administra cîte 1—2 drajeuri de 4 ori pe zi.

Producător : TERAPIA.

Păstrare : ferit de căldură și umiditate.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacia în Dobrogea

Virgil Bostănaru, C. Iugulescu, Șt. Cismaru

Ca urmare a îndelungatei ocupații otomane, în Dobrogea a fost frînată dezvoltarea modernă a farmaciei.

Odată cu obținerea independenței de stat și introducerea administrației românești, s-a deschis o nouă perioadă de înoiri care a schimbat esențial practica farmaciei în această străveche vatră a țării.

La preluarea provinciei, în 1878, funcționau zece farmacii particulare, publice : patru la Constanța, patru la Tulcea și cîte una la Măcin și la Sulina (1,4).

Majoritatea acestora erau în posesia unor medici farmaciști după cum permitea legislația în Turcia, legislația mult rămasă în urmă față de nivelul european și cel românesc. O singură farmacie, în Tulcea, era proprietate a orașului. Toate farmaciile fuseseră înființate după anul 1860 și erau în majoritate foarte modeste.

Statul român a recunoscut aceste farmacii, ele rămîneau însă strict personale cu obligația de a angaja farmaciști licențiați cu liberă practică, recunoscuți de stat ca diriginți.

Între anii 1880—1900 s-au înființat farmacii în toate centrele urbane dobrogene pe măsură ce căpătau o oarecare importanță comercială, ca : Cernavodă (1881), Ostrov (1894), Medgidia (1896), Babadag (1886) și Sulina (1883). (1).

Din 1885, farmaciile cu drept personal au devenit transmisibile, dar această măsură nu avea valabilitate în Dobrogea — unde dreptul de proprietate a fost exclus de la transmisibilitate, obligîndu-i pe medicii proprietari de farmacii să opteze pentru exercitarea unei singure profesiuni. Această măsură a fost luată și pentru faptul că proprietarii farmaciilor aveau cetățenie străină la care nu doreau să renunțe.

Prin Jurnalul Consiliului de Miniștri din 21 aprilie 1895, au rămas cu drept de transmisibilitate numai șase farmacii și anume : două la Tulcea, una la Constanța, una la Ostrov, una la Cernavodă și una la Babadag (4). Restul concesiilor mai vechi și cele cu drept personal în număr de cinci, au căzut sub jurisdicția legii și au fost repartizate farmaciștilor cetățeni români, în urma concursurilor de concesii și, în special cel din anul 1906.

Scanned with OKEN Scanner

Dreptul de transmisibilitate s-a recunoscut astfel pentru toate farmaciile noi care s-au deschis în Dobrogea. Se menționează faptul că proprietarii vechilor farmacii fiind și medici, pe lîngă farmacii s-au menținut pînă tîrziu cabinetele lor medicale.

Farmaciștii harnici și pricepuți care au obținut prin concurs noile concesii au dinamizat activitatea farmaceutică din regiune. După cum menționează istoriografia noastră de specialitate, Dobrogea a fost înzestrată cu farmacii comparabile celor din marile orașe ale țării atît ca aspect, aranjament cît și ca dotare.

Farmacia ca profesie a progresat simțitor în acest colț al țării, impunîndu-se prin probitate și înaltă conștiință farmaceutică ; s-au stabilit relații deontologice cu medicii și cu publicul solicitant. Farmaciștii s-au bucurat de un bun prestigiu profesional iar unii și de aprecieri științifice.

Astfel, farmacistul Ioan Berberianu (1859—1922) și-a legat numele de apariția unui tratat didactic „Examenul de asistent în farmacie", în două volume, apărut în anii 1899 și 1900, cu 1 033 pagini, cu 61 planșe și 682 figuri, editat și premiat de Societatea farmaciștilor din România.

În prefață, Berberianu semnala : „lipsa completă a unei cărți care să conțină adunate la un loc cunoștințele necesare unui elev de farmacie m-a determinat să întocmesc această carte" (2).

Farmaciștii de mai tîrziu au recunoscut că literatura farmaceutică românească dinainte de anul 1900 era ca și inexistentă și că apariția tratatului a marcat un însemnat progres pentru pregătirea elevilor și chiar a studenților în farmacie. Tratatul a fost utilizat aproape în toate farmaciile din vechiul regat, timp de peste 40 de ani, pînă la apariția manualului lui Kollo (3).

Ioan Berberianu a fost un practician cu multe calități. El s-a preocupat de rezolvarea științifică a multor probleme de farmacie. A participat ca reprezentant neoficial al farmaciștilor români la mai multe congrese internaționale de farmacie ; la Bruxelles a fost ales vicepreședinte al congresului (5).

Autor al mai multor specialități farmaceutice verificate de practica medicală de atunci, Berberianu a primit medalii de aur și argint la toate cele șapte expoziții farmaceutice interne și internaționale la care a participat. (3).

A fost apreciat și pentru activitatea sa socială. În mai multe rînduri a fost consilier comunal și ajutor de primar precum și președinte al Camerii de comerț din Constanța. Activitatea sa din timpul și după primul război mondial a confirmat și mai mult marile sale merite.

În perioada 1900—1916, s-au înființat încă șapte farmacii : cîte una la Tulcea (1913), Hîrșova (1907), Mangalia (1907), Murfatlar (1914), Techirghiol (1914), Isaccea (1908) și Măcin (1902).

Înainte de primul război mondial funcționau în Dobrogea 20 de farmacii din care patru la Constanța, patru la Tulcea, două la Sulina și cîte una în celelalte orășele.

Primul război mondial a provocat mari distrugeri. Cele patru farmacii constățene s-au refăcut greu.

În perioada de timp pînă la naționalizare, s-au recuperat pentru muzeul de arheologie din Constanța o rîșniță, un mojar cu pistil de dimensiuni neobișnuite, cîteva manuale și tratate în limbile greacă și turcă și cîte un exemplar din primele două ediții ale Farmacopeei Române.

Scanned with OKEN Scanner

După 1920, asigurarea cu medicamente a populației s-a refăcut și a început să progreseze.

Prin constituirea Cercului farmaciștilor din Constanța în anul 1921, sub conducerea farmacistului Pompei Ciupercescu (1875—1957), activitatea farmaceutică din regiune s-a desfășurat cu mai multă personalitate. În 1924, Ciupercescu a reușit să publice și „Buletinul cercului" o revistă lunară căreia i-a asigurat o existență de șase ani. Vreo 15—20 colaboratori îi trimiteau spre publicare articole științifice și profesionalei informații și comentarii farmaceutice. În tematică întîlnim monografii despre medicamente, despre metodele de preparare, cu mar fi cea de extracție prin fermentare preconizată de farmacistul Ion Huzum, despre farmacopee, despre învățămîntul farmaceutic și altele. Printre colaboratori întîlnim nume cu rezonanță din alte localități ca : I. Faltiș, I. Huzum, N. Sterescu, G. Dimitrie, Al. Iteanu, D. M. Ionescu, I. Roșu, Gh. P. Grințescu, cunoscuți pentru preocupările lor științifice și sociale, dar și unii practicieni ca : P. Cireșanu, C. Mureșeanu, I. Blumen și alții din Dobrogea.

Au fost publicate de asemenea materiale legate de congresele farmaceutice de la Mehadia, Brașov și Cluj, dări de seamă, reportaje și cronici.

Revista, cu orientarea sa mai mult profesională și literară decît științifică, rămîne o mărturie a strădaniilor pentru progresul farmaciei în Dobrogea. Lucru lăudabil, mica tribună a cercului de farmaciști de la Constanța și-a păstrat seriozitatea și demnitatea și nu a alunecat pe panta politicianismului și a polemicii sterile ca atîtea alte reviste sau pseudoreviste. Publicația a păstrat linia sa revendicativă, de combatere a mercantilismului în domeniul medicamentului, a unor abuzuri profesionale și a practicii ilicite. Pompei Ciupercescu a fost cel mai prolific dintre autori. (6). Era categoric împotriva favorurilor în orice domeniu al farmaciei (concursuri, concesii, aprecieri) și pentru creșterea responsabilității farmacistului în tot ce întreprindea pentru apărarea sănătății populației. Ciupercescu a luptat împotriva traficului de stupefiante aduse în mod ilicit, pe mare (7).

Profesor de chimie de liceu în Constanța, membru în comisia chimico-farmaceutică a Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale și președinte al Camerei de comerț și industrie din Constanța, a fost distins cu „Meritul Comercial și Industrial" clasa I. Printre altele, Ciupercescu a manifestat mult interes pentru istoria farmaciei din Dobrogea. A desfășurat o neîntreruptă activitate pe tărîm social, a înființat posturi de prim ajutor în porturi și le-a înzestrat cu cîte o mică trusă de farmacie. Această măsură a fost extinsă la vasele maritime și fluviale. În acest sens, a publicat în colaborare cu dr. I. Biberi și o broșură cu indicații de prim ajutor pentru accidentații de pe nave.

Apelînd la cercul de farmaciști ai orașului și alături de colegul său Ioan Miga, a reușit să introducă fără greutate gărzile de noapte și repausul duminical prin rotație, dîndu-se astfel un bun exemplu pentru colegii farmaciști din întreaga țară. În 1924, s-a legiferat printr-un regulament de organizare interioară a farmaciilor această măsură, la început cu caracter de experiment și apoi în 1927 în mod obligatoriu pentru farmaciile din întreaga țară (5).

Datorită stăruințelor lui Ciupercescu, la Constanța, s-au pus bazele unui oficiu de aprovizionare cu medicamente (OAFC), cu mult înainte de înființarea celui din București.

Scanned with OKEN Scanner

În anul 1928, situația statistică a farmaciilor din Dobrogea se prezenta astfel : din totalul de 27 de farmacii existente, unsprezece erau în Constanța, patru la Tulcea și restul în celelalte localități urbane sau rurale (1, 4).

Prin înființarea Colegiului general al farmaciștilor din România, la 23 mai 1931, Ioan Miga a devenit primul președinte al Colegiului județean Constanța iar după decesul său în anul 1935, la conducerea Colegiului a urmat farmacistul Stelian Stănescu (5).

După 23 august 1944 începe o nouă epocă de progres a farmaciei dobrogene ; în cei 40 de ani trecuți de atunci, farmacia dobrogeană a atins un mare grad de organizare și înflorire.

Prin naționalizarea farmaciilor s-au pus bazele asigurării de stat cu medicamente.

În vederea asigurării desfacerii medicamentelor, instrumentarului medical și a articolelor sanitare de orice fel, la 1 ianuarie 1950 s-a înființat Oficiul farmaceutic Constanța.

Organizarea pe alte baze a asigurării cu medicamente a populației a solicitat rezolvarea unor noi probleme organizatorice, completarea deficitului de cadre tehnice și o distribuție operativă și armonioasă pe teritoriu ducînd în final către apropierea medicamentului de bolnav, la creșterea accesibilității populației la medicament. Așadar am asistat la democratizarea asistenței cu medicamente.

În prezent, în Dobrogea funcționează 65 de farmacii de circuit deschis, 17 farmacii de spital, 34 puncte farmaceutice categoria I, două unități tehnico-medicale în orașul Constanța și una în orașul Tulcea, un depozit de medicamente și materiale tehnico-medicale, un laborator de control al medicamentelor și unul pentru produse galenice.

Farmaciile spitalelor județene Constanța și Tulcea au fost dotate cu cîte un bloc pentru sterile.

Cele mai mari farmacii de circuit deschis și cu orar permanent sînt farmacia nr. 2 din Constanța și farmacia 29 din Tulcea iar din cele cu circuit închis, cele ale spitalelor județene din orașele Constanța și Tulcea.

. Asigurarea asistenței cu medicamente ca cca două milioane și jumătate de turiști în sezonul estival a necesitat creșterea vizibilă a aprovizionării cu medicamente și a numărului de cadre tehnice de farmacie și laborator, fiind nevoie de o suplimentare de 60 de cadre, rezolvată cu forțele proprii a dus la apariția unor unități sezoniere dintre care două farmacii (Mamaia și stațiunea Jupiter) și a 12 puncte farmaceutice categoria I.

Printre realizările mai importante ale Oficiului farmaceutic Constanța menționăm completarea deficitului de cadre tehnice (toate unitățile sînt încadrate 100%), construirea unor localuri adecvate pentru oficiu, depozit, laboratoarele de controlul medicamentelor și cel galenic, a 62 localuri noi pentru farmacii, înzestrate cu toate cele necesare, înființarea unei biblioteci tehnice în cadrul oficiului ș.a.

S-au elaborat lucrări științifice cu aplicativitate practică susținută în cadrul activităților U.S.S.M. ; deosebit de folositoare s-a dovedit a fi rubrica „Actualități farmaceutice".

Prin organizarea unor consfătuiri și simpozioane periodice (din patru în patru ani), s-au dezbătut probleme interesante ca : relația medic-farmacist-pacient (masă rotundă), medicamente injectabile și perfuzabile,

Scanned with OKEN Scanner

organizarea asistenței cu medicamente în urban, farmacovigilența și reacțiile adverse, combaterea polipragmaziei, schimburi de experiență cu alte oficii farmaceutice ș.a.

Bazîndu-se pe un sistem informativ cu cele mai noi realizări apărute, s-au adoptat tehnici noi, unitare, de lucru atît pentru recepturâ cît și pentru prepararea soluțiilor sterile.

Oficiul farmaceutic Constanța a înțeles necesitatea unei strînse colaborări dintre toți factorii interesați : depozit, laborator și farmacia din rețea. De un real folos în această acțiune a fost labortorul pentru controlul medicamentelor din Constanța.

O deosebită grijă a fost acordată preparatelor aflate în cantități mari la nivelul farmaciilor de policlinici și în farmaciile publice mari.

Prin crearea unui cerc larg de farmaciști analiști și practicieni, laboratorul a putut să rezolve cu operativitate și competență multe din problemele ivite în oficină, concluziile fiind difuzate la toate farmaciile spre realizarea uniformizării preparatelor. În felul acesta coeficientul de produse necorespunzătoare, raportat la totalul produselor elaborate în farmacii s-a redus substanțial.

O altă direcție în care a acționat laboratorul a fost cea a asigurării calității perfuziilor ; laboratorul a consultat întreaga literatură existentă și a popularizat cele mai bune indicații în rețea (6).

Observațiile și cercetările lui D. Nicolau și a altor farmaciști, în legătură cu influența clientului marin asupra conservării medicamentelor au fost publicate în unele reviste centrale ca : Farmacia, Revista Sanitară Militară, Practica farmaceutică, Muncitorul sanitar (9, 10, 11) și au făcut și obiectul unor teze de doctorat.

Ca recunoaștere a asigurării cu medicamente a populației, avînd în vedere și turiștii, Oficiul farmaceutic Constanța a ocupat locul II pe țară, în anii 1972, 1977 și 1979, în întrecerea celor 20 de oficii farmaceutice, loc onorat cu diploma de evidențiat pe ramura ocrotirii sănătății.

Tot pe meleagurile dobrogene s-au afirmat și cîțiva farmaciști militari, care datorită calităților și a muncii depuse, s-au impus în viața farmaceutică ca personalități deosebite, așa cum au fost Adolf Urbeanu, care între anii 1899—1891 a lucrat în Spitalul militar Constanța, Constantin Stabil fost farmacist la marina militară între ani 1890—1892, Constantin Cerbulescu, care între anii 1909—1912 a lucrat la Spitalul militar Constanța și mai ales Gheorghe P. Grințescu, farmacistul general de mai tîrziu, cel care după mulți ani de la plecarea din garnizoană a păstrat legătura cu colegii săi dobrogeni și a publicat în revista cercului farmaciștilor din Constanța, editată de P. Ciupercescu.

Farmaciștii dobrogeni s-au afirmat și ca iubitori de artă și literatură, unii fiind creatori, manifestîndu-se plenar mai ales în condițiile create după 23 august 1944.

În monografia Bibliotecii județene Constanța „Orizonturi lirice dobrogene“ apărută în anul 1984, lucrare care și-a propus să realizeze o bibliografie a poeziei publicate în Dobrogea pe o perioadă de 100 de ani (1880—1980), sînt menționați și cîțiva farmaciști autori de volume și lucrări publicate în culegeri și periodice (12).

Pictura constituie o preocupare deosebită pentru mulți farmaciști dobrogeni. Amintim doar pe Panait Contoguri, pensionar, fost director al Oficiului farmaceutic Constanța, Teodor Persu, Remus Grecu și alții care sînt în plină activitate.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, din cele trei etape de dezvoltare ale farmaciei dobrogene, fără îndoială cea de astăzi este cea mai valoroasă și a înregistrat cele mai multe succese în asigurarea sănătății populației cu medicamente. Toate acestea se datoresc condițiilor create de societatea noastră socialistă în plin avînt.

Bibliografie

1. CIUPERCESCU P. — Farmacia în Dobrogea. Rev. farmaciștilor din Constanța, 1928, nr. 10—12.
2. BERBERIANU I. — Examenul de asistent în farmacie, Buc. vol. 1, 2, 1899, 1900.
3. CISMARU ST., NICOLAU D. — Începuturile farmaciei în Dobrogea, Practica farmaceutică, nr. 2, 1971, p. 145.
4. GRIGORESCU V. ELVIR — Studiul istoric statistic asupra farmaciilor din Dobrogea. *Rev. Farm. C-ța*, 1928, nr. 10—12.
5. BOSTĂNARU VIRGIL, IUGULESCU C. — Figuri de farmaciști dobrogeni, Apărarea sănătății ieri și azi. Edit. medicală. 1984, p. 345—349.
6. Revista cercului farmaciștilor, Constanța, anul I, 1924, nr. 2, p. 15, 19 ; anul IV, 1928, nr. 6, 10—12.
7. Revista cercului farmaciștilor, Constanța, anul IV, 1928, nr. 6, 10—12.
8. Simpozioanele de farmacie Constanța, 1965, Eforie Nord, 1969.
9. Revista Sanitară Militară, nr. 3, 1964.
10. Revista Sanitară Militară, nr. 1, 1966.
11. Farmacia nr. 5, 1957, p. 455—457.
12. Orizonturi lirice dobrogene — Biblioteca județeană Constanța, 1984, p. 25, 28, 31, 49, 59—60.

Scanned with OKEN Scanner

Sumar

— *Comprimate antispastice cu extracte vegetale (captalan, beladonă și valeriană)* — Aurelia Cristea, Madelena Palade, I. Ciulei, Paraschiva Bîrză, Monica Ion 3

— *Supozitoare rectale cu extract de captalan* — Madelena Palade, Aurelia, Cristea, I. Ciulei, Irina Predescu, M. Pițigoi 7

— *Observații preliminare cu privire la poluarea medicamentelor* — Mariana Voitcu, V. Năstasă 11

— *Importanța farmacocineticii și biodisponibilității metronidazolului în terapia infecțiilor cu germeni anaerobi* — S. E. Leucuța 17

— *Obținerea și caracterizarea fizico-chimică a unui extract fluid standardizat din Geranium macrorrhizum* L. — Viorica Hodișan, Engletina Pelegrino 33

— *Dezagreganți moderni pentru comprimate Polyplasdone X.L.* — Irina Enăchescu, Natalia Rădulescu, Constanța Iliescu, Sultana Niță, V. Crăciun 37

— *Impactul toxinelor cu organismele vii. Aflatoxinele — micotoxine cu potențial toxic extrem* — Silvia Chereches 41

— *Profesorul Ștefan Bogdan, figură reprezentativă din trecutul științei farmaceutice românești* — Georgeta Călin, Simona Raicu, Graziella Baicu . 53

— *Învățămîntul farmaceutic din București de la începuturi și pînă la crearea facultății de farmacie autonome* — 130 de ani de la organizarea sa — Graziella Baicu 57

— *Inferența statistică pe bază de teste neparametrice în cercetări de farmacologie experimentală efectuate pe o singură selecție de volum redus (II)* — V. Stoicescu, Lucia Murgu 63

— *Studiul comparativ privind reacțiile polifenolilor de tip acid cafeic și flavonici din frunzele de Cynara scolymus* L., *(Anghinare) cu reactivi Folin și Arnow* 73

— *Farmacia în Dobrogea* — Virgil Bostănaru, C. Iugulescu, Șt. Cismaru . 81

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte : Farm. **Chiru Pesici**
Tehnoredactor : **Primavera Cîmpeanu**

Bun de tipar : 10.I.1986
Formatul : 16/70×100
Hîrtie : scris I A 70×100/35
Coli tipar : 5,5

Tiparul executat la I. P. Oltenia
str. Mihai Viteazul nr. 4, Craiova
Republica Socialistă România